

Aus der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie  
(Prof. Dr. med. I. Kutschka)  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

---

**Einfluss des Gravitational Platelet Separation System (GPS®-System)  
auf den postoperativen klinischen Verlauf nach medianer  
Sternotomie bei herzchirurgischem Eingriff**

INAUGURAL - DISSERTATION  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät  
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von  
**Andreas Drescher**  
aus  
Mühlhausen

Göttingen 2017

---

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer  
Referent/in: Prof. Dr. med. B. Danner  
Ko-Referent/in: PD Dr. med. J. Riggert

Datum der mündlichen Prüfung: 06.08.2019

---

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Einfluss des Gravitational Platelet Separation System (GPS®-System) auf den postoperativen klinischen Verlauf nach medianer Sternotomie bei herzchirurgischem Eingriff“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 26.10.2018

.....

(Unterschrift)

---

## Inhaltsverzeichnis

<b>I.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>VII</b>
<b>II.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>IX</b>
<b>III.</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>X</b>
<b>1</b>	<b>Einleitung und Fragestellung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Einführung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2</b>	<b>Physiologie der Wundheilung.....</b>	<b>2</b>
<b>1.3</b>	<b>Die Rolle der Thrombozyten im Rahmen der Wundheilung .....</b>	<b>4</b>
<b>1.4</b>	<b>Platelet-Rich Plasma (PRP) .....</b>	<b>5</b>
<b>1.5</b>	<b>Wirkung und Einsatz von PRP .....</b>	<b>8</b>
1.5.1	Blutstillung und Blutverlust .....	8
1.5.2	Wundheilung .....	9
1.5.3	Antimikrobielle Wirkung.....	9
1.5.4	Schmerzempfindung.....	9
1.5.5	Anwendungsgebiete .....	10
1.5.6	Spezielle Anwendung in der Herzchirurgie .....	12
<b>1.6</b>	<b>Gravitational Platelet Separation System (GPS®-System) .....</b>	<b>13</b>
<b>1.7</b>	<b>Thrombin Processing Device (TPD™).....</b>	<b>14</b>
<b>1.8</b>	<b>Wundheilungsstörungen in der Herzchirurgie .....</b>	<b>16</b>
<b>1.9</b>	<b>Zielsetzung und Fragestellung .....</b>	<b>19</b>

---

<b>2</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>21</b>
2.1	Studienleitung und Überwachung .....	21
2.2	Studiendesign .....	22
2.3	Probandenrekrutierung.....	23
2.4	Operationsablauf .....	24
2.5	GPS®- System.....	25
2.5.1	Herstellung des thrombozytenreichen Plasmas (PRP) und des Thrombins.....	26
2.5.2	Applikation des thombozytenreichen Plasmas (PRP) / Thrombingemisches.....	26
2.6	Datenerhebung.....	27
2.7	Datenauswertung .....	31
<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>32</b>
3.1	Studienüberblick.....	32
3.2	Charakterisierung der Studiengruppen .....	34
3.3	Wundbefund und Sternumstabilität .....	37
3.4	Blutverlust und Transfusionsbedarf .....	39
3.5	Laborwerte .....	40
3.6	Schmerz .....	42
3.7	Aktivitätsparameter .....	43
3.8	Karnofsky-Index .....	45
3.9	Aufenthaltsdauer .....	45
3.10	Prognosemodell einer Revisionsoperation.....	46

---

<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>49</b>
4.1	Charakterisierung der Studiengruppen .....	49
4.2	Wundheilung .....	50
4.3	Blutverlust und Transfusionsbedarf .....	55
4.4	Schmerz .....	57
4.5	Postoperative Aktivität und Selbstständigkeit .....	59
4.6	Aufenthaltsdauer .....	60
4.7	Prognosemodell einer Revisionsoperation .....	60
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>64</b>
<b>6</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>66</b>
6.1	Tabellenanhang .....	66
6.2	Abbildungen .....	74
6.3	Votum der Ethikkommission .....	76
6.4	Patienteninformation.....	77
6.5	Einwilligungs- und Datenschutzerklärung .....	79
6.6	Schematische Darstellung der Arbeitsschritte vor Applikation .....	81
6.7	Untersuchungsbogen der Verlaufskontrolle an Tag 30 .....	82
6.8	Datentabelle .....	83
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>97</b>

---

## I. Abkürzungsverzeichnis

Abk.	Abkürzung
ACVB	Aorto-Coronarer-Venen-Bypass
ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
DSWI	<i>deep sternal wound infection</i> (tiefer Sternalinfekt)
EGF	<i>epidermal growth factor</i> (epidermaler Wachstumsfaktor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials (Register der europäischen Arzneimittelagentur für klinische Studien)
GPS	Gravitational Platelet Separation <ol style="list-style-type: none"><li>1. Markenname des Systems zur Herstellung thrombozytenreichen Plasmas</li><li>2. Kurzbezeichnung der Patienten der Prüfgruppe</li></ol>
HLM	Herz-Lungenmaschine
IMA	<i>internal mammaia bypass</i> (Arteria mammaia-Bypass)
IGF-1	<i>insulin-like growth factor-1</i> (insulinähnliche Wachstumsfaktoren)
k. A.	keine Angabe
max	Maximum
MD	<i>missing data</i> (fehlende Daten)
Med	Median
min	Minimum
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylokokkus aureus
MRSE	Methicillin-resistenter Staphylokokkus epidermidis
MW	Mittelwert
M-W U-Test	Mann-Whitney-U-Test (Rangsummentest)
nGPS	non Gravitational Platelet Separation = Kurzbezeichnung der Patienten der Kontrollgruppe
PDGF	<i>platelet-derived growth factor</i> (Familie von Wachstumsfaktoren thrombozytogenen Ursprungs)
PPP	<i>platelet-poor plasma</i> (thrombozytenarmes Plasma)

---

PRF	<i>platelet-rich fibrin</i> (thrombozytenreiches Fibrin)
PRGF	<i>platelet-rich in growth factor</i> (plättchenreiches Plasma reich an Wachstumsfaktoren); Alternativbezeichnung für P-PRP gemäß Dohan Ehrenfest et al. 2014
PRP	<i>platelet-rich plasma</i> (thrombozytenreiches Plasma)
PTT	<i>partial thromboplastin time</i> (partielle Thromboplastinzeit in Sekunden)
py	<i>pack years</i> (Packungsjahre des Nikotinkonsums)
ROC	<i>receiver operating characteristic curve</i> (Grenzwertoptimierungskurve)
ROM	<i>range of motion</i> (Bewegungsumfang nach Neutral-Null-Methode)
RPM	<i>rotation per minute</i> (Umdrehungen pro Minute)
SSWI	<i>superficial sternal wound infection</i> (oberflächliche sternale Wundinfektion)
SD	<i>standard deviation</i> (Standardabweichung)
TGF	<i>transforming growth factor</i> (transformierender Wachstumsfaktor)
TPD™	Thrombin Processing Device (System zur Thrombingewinnung)
tsd	tausend
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
VAS	visuelle Analogskala
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i> (Gefäßbildungsfaktor)
WOMAC®	Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index
WHS	Wundheilungsstörung

---

## II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Studienverlauf in Anlehnung an CONSORT-Kriterien .....	33
Abbildung 2	Hämoglobinkonzentration im zeitlichen Verlauf.....	40
Abbildung 3	CRP-Wert im zeitlichen Verlauf .....	41
Abbildung 4	postoperatives Schmerzverhalten im Verlauf .....	42
Abbildung 5	ROC-Kurve des Prognosemodells.....	48
Abbildung 6	GPS® II – Separationszylinder .....	74
Abbildung 7	ThermoGenesis® TPD™ Thrombin Processing Device .....	74
Abbildung 8	Applikationsgerät .....	75
Abbildung 9	visuelle Analogskala (VAS) .....	75

---

### III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Konzentrationssteigerung der Wachstumsfaktoren.....	7
Tabelle 2	Arten thrombozytenreicher Produkte .....	8
Tabelle 3	Untersuchungen der Zusammensetzung des GPS®-Systems .....	13
Tabelle 4	Literaturangaben der Inzidenzen sternaler Wundheilungsstörungen .....	17
Tabelle 5	Studienmaterialien (nach Funktion) .....	25
Tabelle 6	präoperative Daten .....	27
Tabelle 7	Karnofsky-Index (%) .....	28
Tabelle 8	perioperative Daten .....	28
Tabelle 9	postoperative Daten (Tag drei, sechs und neun).....	29
Tabelle 10	postoperative Daten Tag 30.....	30
Tabelle 11	Ursachen des Studienabbruchs .....	32
Tabelle 12	Zeitpunkt der Abschlussdatenerhebung Tag 30 .....	34
Tabelle 13	Charakterisierung der Studiengruppen .....	35
Tabelle 14	Operationsarten.....	36
Tabelle 15	Operationszeiten.....	36
Tabelle 16	Revisionsoperationen .....	37
Tabelle 17	Wundbefund .....	38
Tabelle 18	Tastbefund des Sternums .....	38
Tabelle 19	Blutverlust.....	39
Tabelle 20	Erythrozytentransfusionen .....	39
Tabelle 21	maximale Gehstrecke .....	43
Tabelle 22	Selbstständigkeit beim Ankleiden.....	44
Tabelle 23	Vergleich Karnofsky-Index präoperativ und postoperativ.....	45
Tabelle 24	Vergleich klinischer Parameter Nicht-Revision vs. Revision Tag 9 .....	47
Tabelle 25	modellierte Wahrscheinlichkeit für Revision.....	47
Tabelle 26	Hämoglobin im Verlauf .....	66
Tabelle 27	Leukozyten im Verlauf .....	67
Tabelle 28	Thrombozyten im Verlauf .....	67
Tabelle 29	CRP im Verlauf .....	68
Tabelle 30	Schmerzempfindung postoperativ in Ruhe .....	68
Tabelle 31	Schmerzempfindung postoperativ bei Aktivität .....	69

---

Tabelle 32	Selbstständigkeit bei der Körperpflege.....	69
Tabelle 33	Selbstständigkeit bei der Nahrungsaufnahme.....	70
Tabelle 34	Selbstständigkeit beim Toilettengang .....	70
Tabelle 35	Aufenthaltsdauer .....	71
Tabelle 36	Charakterisierung der Revisionsgruppe.....	72
Tabelle 37	Operationsarten Revision .....	73
Tabelle 38	Operationszeiten Revision .....	73

# 1 Einleitung und Fragestellung

## 1.1 Einführung

Die Wundheilung und Regeneration verletzter Gewebe ist ein komplexer Vorgang und rückt meist erst im Rahmen von Störungen der Heilung akuter oder chronischer Wunden in unser Bewusstsein. Komplikationen des Heilungsverlaufes führen zur Erhöhung der Morbidität und Mortalität, der Schmerzen sowie reduzierter Lebensqualität und psychosozialen Stress. Des Weiteren resultieren wiederholte und verlängerte Krankenhausaufenthalte in einem Anstieg des Pflegebedarfs und der Behandlungskosten.

Das Verständnis um die Prozesse der Wundheilung sowie deren Förderung sind eng mit der operativen Medizin verbunden. Im Fokus stehen neben medikamentöser und operativer Intervention zunehmend auch Verfahren zur Unterstützung körpereigener Vorgänge. Bereits 1909 berichtet Bergel über Fibrin als „physiologisches Wundheilmittel“. In seiner 1928 erschienenen Arbeit „Die biologische Bedeutung des Fibrins als Schutz- und Heilmittel des erkrankten Organismus und seine praktischtherapeutische Verwendung beim Menschen“ berichtet er über den Einsatz des Fibrins zur Blutungskontrolle sowie zur Unterstützung der Wundheilung, der Knochenheilung oder dem Einsatz zur Verödung von Geweben (Bergel 1928). In der Folgezeit des zwanzigsten Jahrhunderts entwickelte sich das Fibrin zu einem vielfach verwendeten Gewebekleber und Hämostatikum der Chirurgie, das vorwiegend in Europa aus gepooltem Spenderblut hergestellt wurde (Dresdale et al. 1985; Thompson et al. 1988; Brennan 1991). Mit steigenden Infektionsrisiken durch mögliche Virentransmissionen infizierter Spenderseren der 1980er Jahre trat die Herstellung autologer Fibrinkleber in den Fokus der Wissenschaft. Hartman et al. zeigten 1992 die Gewinnung eines autologen Fibrinklebers aus körpereigenem Blutplasma, deren Methode durch Oz et al. 1992 modifiziert wurde und körpereigenes thrombozytenreiches Plasma (*platelet-rich plasma*) nutzte. Die Untersuchung des plättchenreichen Plasmas durch Hood et al. 1993 in erweiterter Anwendung zur Förderung der Wundheilung basierte u. a. auf Beobachtungen an Tiermodellen durch Knighton et al. 1982, die den Einfluss der Thrombozyten und Fibrine auf die Angiogenese und Kollagensynthese untersuchten. Zuvor hatten Knighton et al. 1986 erstmalig die Förderung der Wundheilung durch lokale Wachstumsfaktoren aus Thrombozyten an chronischen Wunden im klinischen Einsatz beschrieben.

Mit zunehmender Erkenntnis des Potentials des *platelet-rich plasma* (PRP) zur Förderung der Wundregeneration, entwickelte sich das PRP seit den 1990er Jahren zu einem festen Bestandteil der Fachliteratur und führte zu zahlreichen Anwendungsbeschreibungen und Untersuchungen bis in die Gegenwart.

Als Wirksubstanz des *platelet-rich plasma* wird eine Lösung körpereigener Thrombozyten in hochkonzentrierter Form verstanden, die nach Aktivierung durch Thrombin (bovin oder autolog) zu einem Gel reagieren, das u. a. Wachstumsfaktoren, Zytokine und Botenstoffe der Hämostase freisetzt. Diese Substanzen aktivieren und regulieren die Prozesse der Blutstillung und induzieren Signalkaskaden und Gensequenzen zur Zellproliferation, Matrixformation, Osteoidproduktion und Kollagensynthese (Marx 2004) der Zellen im Wundgebiet und unterstützen somit die körpereigenen Reparaturvorgänge.

Das vielversprechende Wirkprofil des *platelet-rich plasma*, die einfache Herstellung, das geringe Nebenwirkungspotential und die Tatsache, dass es sich um ein körpereigenes Produkt handelt, macht es in Anbetracht zunehmender Infektionsrisiken durch Spendermaterialien bei Patienten, Ärzten und pharmazeutischer Industrie zu einem interessanten Medizinprodukt.

## 1.2 Physiologie der Wundheilung

Pietrzak und Eppley 2005 charakterisieren die Wundheilung in einer systematischen Literaturzusammenstellung als einen dreistufigen Prozess aus Entzündungsphase, Proliferationsphase und Remodeling, in dessen Abfolge die Thrombozyten eine zentrale Rolle spielen.

Auf einen Gewebeschaden führt der Einstrom von Blut zur Aktivierung der körpereigenen Reparaturmechanismen, deren erstes Ziel die zügige Blutstillung durch Thrombozyten ist. Die Auffüllung des Gewebedefektes durch Blut und das entstehende Fibrinnetz stellt dabei einen wichtigen Ausgangspunkt und Nährboden für zahlreiche Folgeprozesse dar. Nach wenigen Stunden (12-24 h) wandern neutrophile Granulozyten, u. a. angelockt durch den *platelet-derived growth factor* (PDGF) und *transforming growth factor beta* (TGF-beta), in den „Blutkuchen“ ein und nehmen erste Abwehraufgaben wahr (Inflammationsphase). Gemeinsam mit nachfolgenden Monozyten und Lymphozyten bilden sie Abwehrstoffe (z. B. Proteinasen) und beseitigen zerstörtes Zellmaterial (Werner und Grose 2003). Freigesetzte Wachstumsfaktoren und Zytokine aus den Zellen der Entzündungsphase (z. B. Thrombozyten

und Makrophagen) führen nach ca. drei bis sieben Tagen zur Migration und Proliferation von Fibroblasten, Osteoblasten, Endothelzellen und Keratinozyten (Proliferationsphase) (Marx et al. 1998; Werner und Grose 2003; Broughton et al. 2006a). Das bestehende Fibrinnetz wird allmählich durch diese Zellen aufgefüllt und ersetzt, sodass es äußerlich als Granulationsgewebe zu erkennen ist. PDGF und EGF wirken stark chemotaktisch und proliferativ auf Fibroblasten, die Kollagen (vorwiegend Typ III) und extrazelluläre Matrix synthetisieren (Mutschler 2012). Ergänzt wird dieser Prozess durch das Einsprossen neuer Blutgefäße, die konsekutiv das Fibrinnetz umbauen (Werner und Grose 2003). Im Verlauf ermöglichen Myofibroblasten die Verkleinerung der Defektoberfläche durch Wundkontraktion, sodass abschließend die Keratinozyten den Defekt vom Wundrand aus überdecken.

Nach Abschluss der primär reparativen Vorgänge erfolgt die Gewebereifung und Reorganisation der neuen Gewebe in der Phase des Remodeling, die bis zu einem Jahr andauern kann. Hierbei erfolgen Quervernetzungen, die Faserdicke steigt und das primär synthetisierte Kollagen III wird durch reißfesteres Kollagen I ersetzt (Mutschler 2012).

Die Gesamtheit der Prozesse der Wundheilung wird durch verschiedene Gruppen von Wachstumsfaktoren gesteuert, von denen die wichtigsten kurz dargestellt werden:

**PDGF** (*platelet-derived growth factor*) kann von einer Vielzahl verschiedener Zellen gebildet werden, obgleich der Hauptspeicherort die Alpha-Granula der Thrombozyten sind (Alvarez et al. 2006). PDGF besteht aus zwei Untereinheiten, Alpha und Beta, die in der Kombination PDGF AA, BB, AB auftreten können. PDGF wirkt chemotaktisch und proliferativ auf Fibroblasten und beeinflusst die Kollagensynthese. Weiterhin aktiviert es Makrophagen und stimuliert die Angiogenese (Alvarez et al. 2006; Civinini et al. 2011) und Knochenheilung (Andrew et al. 1995).

**TGF-alpha** (*transforming growth factor alpha*) wird von Makrophagen, T-Lymphozyten und Keratinozyten synthetisiert und wirkt mitogen auf Keratinozyten, Fibroblasten und stimulierend auf die Migration der Keratinozyten (Broughton et al. 2006b).

**TGF-beta** (*transforming growth factor beta*) wird neben zahlreichen Geweben vorwiegend von Thrombozyten und Knochengewebe synthetisiert. Es stimuliert die Proliferation der Osteoblastenvorläufer sowie die Knochenkollagensynthese, Ablagerung von Knochenmatrix

und hemmt die Osteoklasten. Weiterhin wirkt es aktivierend auf die Kollagensynthese der Fibroblasten, Endothelzellen der Angiogenese und die Knorpelvorläuferzellen (Mehta und Watson 2008; Civinini et al. 2011).

**VEGF** (*vascular endothelial growth factor*) wirkt chemotaktisch und mitogen auf Makrophagen und Granulozyten, steuert die Angiogenese sowie die Migration und Teilung der Endothelzellen (Civinini et al. 2011). Es existieren 6 verschiedene Unterformen sowie eine *placenta growth factor*-Unterform.

**EGF** (*epidermal growth factor*) wird von Thrombozyten und Makrophagen synthetisiert und organisiert die zelluläre Proliferation und Migration der epithelialen Zellen (Broughton et al. 2006b; Lawrence und Diegelmann 1994). Bei lokaler Anwendung führt es zur Epithelisierung, wie durch Nanney 1990 gezeigt.

### **1.3 Die Rolle der Thrombozyten im Rahmen der Wundheilung**

Thrombozyten sind kernlose, diskoide Fragmente der Megakaryozyten des Knochenmarks mit einem Durchmesser von ca. 2 µm und einer Konzentration von ca. 200.000 ± 75.000 pro Mikroliter Vollblut. Während ihrer Lebensdauer werden sie im Rahmen der Hämostase verbraucht oder nach ca. 10 Tagen durch Makrophagen der Leber und Milz abgebaut (Lüllmann-Rauch 2003). Das Zytoplasma der Plättchen enthält vereinzelt Mitochondrien, Glykogenpartikel und verschiedene Vesikel: Alpha-Granula, Delta- / Dense-Granula, Lysosomen (Lambda-Granula) und Peroxisomen (Harrison und Cramer 1993). Die Alpha-Granula stellen den größten Anteil mit 50-80 Vesikeln pro Thrombozyt dar und beanspruchen ca. 10 % des Thrombozytenvolumens (Frojmovic und Milton 1982; Blair und Flaumenhaft 2009). Sie enthalten und sezernieren (nach Aktivierung) hunderte bioaktiver Proteine (Blair und Flaumenhaft 2009) aus den Gruppen der Adhäsionsmoleküle (z. B. Fibrinogen, von-Willebrand-Faktor, Thrombospondin, Multimerin, Fibronectin, Immunglobuline), Gerinnungsfaktoren (z. B. Faktor V, Faktor XIII), Faktoren der Fibrinolyse (Plasminogen, PAI-1), Zytokine und Wachstumsfaktoren (Kehrel 2003). Die Vesikelmembran der Alpha-Granula enthält in inaktiven Thrombozyten das Protein P-Selektin, das nach Aktivierung, Exozytose und Verschmelzung der Alpha-Granulamembran mit der Plasmamembran an der

Plättchenoberfläche nachweisbar ist (Kehrel 2003). Zudem unterstützt P-Selektin die Migration neutrophiler Granulozyten in verletztem Gewebe.

Die Kernaufgabe der Thrombozyten ist die Blutstillung und Gerinnung sowie im Verlauf die Initiation und Unterstützung der Wundheilung. Auf einen Gewebeschaden führen freiliegende, subendotheliale Gewebestrukturen (z. B. Kollagen, von-Willebrand-Faktor) über Glykoproteine zur Adhäsion von Thrombozyten am verletzten Endothel. Verschiedene biochemische Substanzen (z. B. Thrombin, Kollagen, ADP, Thromboxan A<sub>2</sub>, Adrenalin) (Kehrel 2003; Collier 1992; Bauer 2003) oder mechanische Scherkräfte in den Gefäßen (Ruggeri 1993) stimulieren die Aktivierung der Thrombozyten. Die resultierenden morphologischen Veränderungen des Zytoskeletts der Plättchen, mit Ausbildung langgestreckter Pseudopodien, führen über IIb/IIIa Glykoproteinrezeptoren und Fibrinogen zur Aggregation der Thrombozyten untereinander und zur primären Hämostase.

Während dieser Aktivierungsprozesse erfolgt die Ausschüttung der sekretorischen Vesikel mit dem Ziel der Rekrutierung, Adhäsion und Aktivierung weiterer Thrombozyten. Die Alpha-Granula sezernieren u. a. Adhäsionsmoleküle, Gerinnungsfaktoren, Faktoren der Fibrinolyse sowie Zytokine und Wachstumsfaktoren, die Dense Bodies sezernieren ADP, ATP, Serotonin und Kalzium (Kehrel 2003; Everts et al. 2006c). Unter dem Einfluss der Gerinnungsfaktoren erfolgt schließlich die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin und führt somit zur Ausbildung eines stabilen Thrombus (sekundäre Hämostase).

Die ausgeschütteten Wachstumsfaktoren der Thrombozyten binden u. a. an Rezeptoren der Zellmembranen von mesenchymalen Stammzellen, Osteoblasten, Fibroblasten, Endothelien und epidermalen Zellen und induzieren Signalkaskaden zur Zellproliferation, Matrixformation, Osteoidproduktion und Kollagensynthese, die die Prozesse der Wundheilung aktivieren und aufrechterhalten (Kap. 1.2, S. 2).

#### **1.4 Platelet-Rich Plasma (PRP)**

Der Begriff des *platelet-rich plasma* (PRP) bezeichnet körpereigenes Plasma mit einem Konzentrat von Thrombozyten oberhalb des Normalwertes für Vollblut (Marx 2001), das nach Aktivierung durch Thrombin (bovin oder autolog) zu einem Gel reagiert, das u. a. Wachstumsfaktoren, Zytokine und Botenstoffe der Hämostase freisetzt.

Im Allgemeinen erfolgt die Anreicherung der Thrombozyten durch Zentrifugation eines antikoagulierten Vollblutes in drei Schichten: rote Blutzellen am Boden, thrombozytenreicher Anteil (*buffy coat*) in der Mitte und azelluläres Plasma (*platelet-poor plasma* / PPP) im Überstand. In Abhängigkeit vom Studienprotokoll kann der thrombozytenreiche Anteil direkt entnommen werden (z. B. GPS®-System) oder nach Entnahme der roten Blutzellen eine erneute Zentrifugation zur Konzentrierung und Trennung des thrombozytenreichen vom thrombozytenarmen Plasma erfolgen (Dohan Ehrenfest et al. 2009; Marx 2001). Eine wesentliche Voraussetzung für den anschließenden erfolgreichen Einsatz des PRP ist das Verhindern der vorzeitigen Aktivierung und Degranulation der Thrombozyten während der Zentrifugation (Marx 2001). Gonshor konnte 2002 durch das Fehlen von P-Selektin an der Thrombozytenoberfläche (Indikator der Thrombozytenaktivierung) die Eignung der zweistufigen Zentrifugation zur Herstellung inaktivierten PRP zeigen.

Auf Grund der Vielzahl der Studienprotokolle und Hersteller am Markt variieren die erzeugten thrombozytenreichen Plasmen in ihrer Zusammensetzung (Dohan Ehrenfest et al. 2009) und teilweise auch in deren Konzentrierung. Marx et al. berichteten 1998 über eine 3,38-fache Konzentrierung ebenso wie Everts et al. 2006a eine 2,8-fache Anreicherung der Thrombozyten über dem Ausgangsniveau von Vollblut bestimmten. Eppley et al. beobachteten 2004 hingegen eine 8-fache, Mishra und Pavelko 2006 eine 5,39-fache und Bielecki et al. 2007 eine 7,6-fache Konzentrierung der Thrombozyten gegenüber dem Ausgangsblut. Zusammenfassend wird in der Literatur weitestgehend von einer mindestens vier- bis fünffachen Anreicherung der Thrombozytenkonzentration ausgegangen, sodass bei durchschnittlichen Thrombozytenzahlen von  $200.000 \pm 75.000$  pro Mikroliter Vollblut eine Anreicherung auf ca. 1 Mio. Thrombozyten stattfindet (Marx 2004; Marx 2001). Diese Annahmen werden durch die Arbeit von Haynesworth et al. 2002 gestützt, die eine dosisabhängige Wirkung zwischen Plättchenkonzentration und Proliferationsrate mesenchymaler Stammzellen ab einer Konzentration des Vier- bis Fünffachen des Ausgangswertes herstellen konnten. Weiterhin zeigten Hom et al. 2007, dass die Epithelisierung und Granulation um drei Tage früher zu beobachten war, wenn die Thrombozytenkonzentration im PRP um das Sechsfache des Ausgangswertes erhöht war.

Neben der Konzentrierung der Thrombozyten ist die Freisetzung der Wachstumsfaktoren im PRP (z. B. PDGF, TGF-beta1, VEGF) von zentraler Bedeutung. Als Sekretionsreiz gilt die Aktivierung der Thrombozyten im Allgemeinen durch bovines Thrombin in einer

Calciumchloridlösung. Nach Beobachtungen von Marx et al. 2001 führt dieser Vorgang zu einer 70 %-igen Freisetzung der gespeicherten Wachstumsfaktoren in den ersten 10 Minuten und annähernd 100 %-ige Freisetzung in der folgenden Stunde.

Im Vergleich eines plättchenreichen Plasmas (8-fache Konzentrierung der Thrombozyten durch GPS®-System) mit dessen Ausgangs-Vollblut, beschrieben Eppley et al. 2004 folgende in Tabelle 1 angegebenen Freisetzungen von Wachstumsfaktoren nach Aktivierung der Thrombozyten mit bovinem Thrombin. Dabei konnten signifikante Konzentrationssteigerungen der Wachstumsfaktoren im PRP gegenüber dem Ausgangs-Vollblut belegt werden, mit der Ausnahme von *insulin-like growth factor-1*.

**Tabelle 1 Konzentrationssteigerung der Wachstumsfaktoren (nach Eppley et al. 2004)**

Wachstumsfaktor	Konzentration im Ausgangs-Vollblut	Konzentration im platelet-rich plasma	Konzentrationssteigerung
PDGF-BB	3,3+/-0,9 ng/ml	17+/-8 ng/ml	5,1-fach
TGF-beta1	35 +/- 8 ng/ml	120 +/- 42 ng/ml	3,6-fach
VEGF	155 +/- 110 pg/ml	955 +/- 1030 pg/ml	6,2-fach
EGF	129 +/- 61 pg/ml	470 +/- 317 pg/ml	3,9-fach
IGF-1	67 +/- 22 pg/ml	72 +/- 25 pg/ml	-

Hinsichtlich der biologischen Wirksamkeit von Wachstumsfaktorkonzentrationen, insbesondere deren Einfluss auf Proliferation und Differenzierung, untersuchten Han et al. 2007 die Effekte plättchenreichen Plasmas verschiedener Konzentrationsstufen an menschlichen Parodontalligamentzellen. Hierbei beobachteten sie den günstigsten stimulierenden Einfluss auf Zellbindung und Proliferation von PRP-Lösungen mit einer TGF-beta1-Konzentration von 50-100 ng/ml (in Kombination mit einer PDGF-AB-Konzentration von 17-34 ng/ml). Die alleinige Gabe von Wachstumsfaktoren in identischer Konzentration zeigte im Vergleich nur geringere stimulierende Effekte als im PRP. Han et al. 2007 vermuten folglich den Einfluss weiterer Wachstumsfaktoren (EGF und IGF) oder noch unbekannter PRP-Bestandteile.

Als mögliche Synergisten der Wachstumsfaktoren werden zunehmend Leukozyten auf Grund ihres antiinfektiösen und immunmodulierenden Effektes sowie hohe Fibrinogenkonzentrationen mit resultierendem dichten Fibrinnetzwerk diskutiert (Kobayashi et al. 2016; Dohan Ehrenfest et al. 2009; Everts et al. 2008). Unter Berücksichtigung dieser Aspekte und der Diversität der Zusammensetzung der plättchenreichen Erzeugnisse erfolgten durch Dohan

Ehrenfest et al. 2014 und Dohan Ehrenfest et al. 2009 eine Kategorisierung der am Markt erhältlichen und in der Literatur zitierten Verfahren. Diese berücksichtigt zusätzlich die Qualität des Fibrinnetzwerkes und den Leukozytenanteil und unterscheidet zwischen „reinem“ und mit Leukozyten versetztem thrombozytenreichen Plasma bzw. Fibrin (Tabelle 2).

**Tabelle 2 Arten thrombozytenreicher Produkte (nach Dohan Ehrenfest et al. 2014 / 2009)**

Abk.	Englische Bezeichnung	Zusammensetzung	Beispiele
P-PRP	pure platelet-rich plasma	thrombozytenreiches Plasma (ohne Leukozyten) mit gering dichtetem Fibrinnetzwerk nach Aktivierung	Vivostat PRF® Anitua's PRGF® Endoret® PRGF®
L-PRP	leucocyte- and platelet-rich plasma	leukozyten- und thrombozytenreiches Plasma mit gering dichtetem Fibrinnetzwerk nach Aktivierung	MAGELLAN® PRP Harvest SmartPREP® GPS®-System
P-PRF	pure platelet-rich fibrin	thrombozytenreiches Fibrin (ohne Leukozyten) mit hoch dichtetem Fibrinnetzwerk	Fibrinet® PRFM
L-PRF	leucocyte- and platelet-rich fibrin	leukozyten- und thrombozytenreiches Fibrin mit hoch dichtetem Fibrinnetzwerk	Choukroun's PRF

In der vorliegenden Studie wird gemäß dieser Einteilung ein leukozyten- und thrombozytenreiches Plasma (L-PRP) verwendet.

## 1.5 Wirkung und Einsatz von PRP

### 1.5.1 Blutstillung und Blutverlust

In Anlehnung an den Ablauf der Prozesse der Wundheilung sei die Hämostase als eine der ersten beobachteten Wirkungen des PRP genannt. Unter der Annahme einer Verstärkung des physiologischen Effektes der Blutstillung zeigten Pietrzak et al. 2007 am Schweinemodell eine signifikante Reduktion der Blutungsmenge, innerhalb von fünf Minuten nach Anwendung des PRP, auf vergleichsweise ca. 20 % der Blutungsmenge der Kontrollgruppe. In der klinischen Anwendung bestätigten einige Arbeiten die Reduktion des peri- und postoperativen Blutverlustes nach Anwendung von PRP im Wundgebiet (teilweise in Kombination mit Fibrinkleber) (Gardner et al. 2007; Everts et al. 2006b).

### **1.5.2 Wundheilung**

Durch Arbeiten von Haynesworth et al. 2002 und Han et al. 2007 konnte ein dosisabhängiger Wirkungseffekt der Thrombozyten- bzw. Wachstumsfaktorkonzentration des PRP auf die Proliferation mesenchymaler Stammzellen bzw. Parodontalligamentzellen in-vitro nachgewiesen werden. PRP zeigt damit stimulierende Einflüsse auf Zellbindung und Proliferation, Matrixformation, Osteoidproduktion und Kollagensynthese (Marx 2004). In einer Übersichtsarbeit tragen Alsousou et al. 2013 die mitogenetischen Effekte des PRP auf Endothel-, Knochen-, Knorpel-, und Parodontalligamentzellen sowie mesenchymale und dentale Stammzellen zusammen. Diese beobachteten Effekte stützen Untersuchungen und Anwendungsbeobachtungen des PRP zur schnelleren Wundregeneration (siehe Anwendungsgebiete).

### **1.5.3 Antimikrobielle Wirkung**

Ein weiterer Effekt des PRP könnte die direkte antimikrobielle Wirkung gegenüber Staphylokokkus aureus und Escherichia coli sein, wie durch Bielecki et al. 2007 in einer In-vitro-Untersuchung gezeigt werden konnte. Ähnliche Beobachtungen in der Zahnheilkunde gegenüber Bakterien parodontaler Erkrankungen wurden von Yang et al. 2015 beschrieben. Weiterhin verstärken freigesetzte Zytokine aus den Alpha-Granula der Thrombozyten die Immunabwehr im Applikationsgebiet durch Migration von neutrophilen Granulozyten, die gemeinsam mit Makrophagen und Lymphozyten die Abwehrfunktionen wahrnehmen. Der Einfluss der Leukozytenanreicherung im PRP während der Zentrifugation, wie bei einigen Herstellungsverfahren beobachtet (L-PRP), könnte dabei eine entscheidende Rolle spielen (Dohan Ehrenfest et al. 2009).

### **1.5.4 Schmerzempfindung**

Die Reduktion der Schmerzempfindung im Wundgebiet post operationem scheint ein weiterer Effekt des thrombozytenreichen Plasmas zu sein. Beschreibungen mit teilweise signifikanter Reduktion des Schmerzempfindens erfolgten durch Englert et al. 2005, Gardner et al. 2007 und Kazakos et al. 2009. Schmerzreduktionen konnten zudem bei chronischer Tendinose des Ellenbogens mithilfe lokaler Injektionen durch Mishra und Pavelko 2006 gezeigt werden.

### 1.5.5 Anwendungsgebiete

Die anfängliche Anwendung plättchenreicher Plasmen in der Herzchirurgie und der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie weitete sich im Verlauf der letzten 20 Jahre zunehmend auf zahlreiche Fachgebiete wie der Allgemeinchirurgie, Orthopädie, Unfallchirurgie, Neurochirurgie, Dermatologie, plastischen Chirurgie und dem speziellen Wundmanagement aus (De Pascale et al. 2015; Alsousou et al. 2013; Dhillon et al. 2012; Mehta and Watson 2008; Sampson et al. 2008). Weiterhin führte der Einsatz des Verfahrens in der Sportmedizin (z. B. bei Leistungssportlern) zu einem weiteren Anstieg des allgemeinen Interesses mit verstärkten Anwendungsbeschreibungen (Dhillon et al. 2012).

Im Bereich der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie zeigten Marx et al. 1998 im Defektbereich nach Tumorexstirpation der Mandibula eine stärkere knöcherne Durchbauung eines Knochen- / Spongiosa-Transplantats bei Kombination mit einem PRP. Ebenso beobachteten Gentile et al. 2010 nach operativer Extraktion intraossärer Weisheitszähne eine verbesserte Knochenregeneration sowie ein geringeres Schmerzniveau bei der Anwendung von PRP.

Der Einsatz eines *platelet-rich fibrin* bei Achillessehnenrupturen durch Sánchez et al. 2007 zeigte bei Sportlern eine schnellere Beweglichkeit sowie frühere Rückkehr zum Training ohne Wundheilungsstörungen. Bei Tendopathien des Ellenbogens (Mishra und Pavelko 2006) oder der Achillessehne (Gaweda et al. 2010) führte die lokale Injektion eines PRP zur Symptomreduktion bzw. Schmerzreduktion. Dementgegen konnten eine große Übersichtsarbeit von Moraes et al. 2014 sowie eine randomisiert kontrollierte Studie von Jonge et al. 2011 keine ausreichende Evidenz bzw. Wirkeffekte für die Anwendung bei muskuloskeletalen Weichteilverletzungen zeigen.

Der Einsatz von PRP in Kombination mit einem allogenen Knochenfragment zur Behandlung von Knochendefekten durch Messori et al. 2014 zeigte am Hundemodell eine Verstärkung der Knochenheilung. Gunay et al. 2016 beschrieben ähnliche Effekte des PRP auf die Knochenheilung bei Rippenfrakturen am Kaninchenmodell. Die Anwendung am Menschen bei vorderer Wirbelkörperfusion in Kombination mit Knochenmaterial durch Hartmann et al. 2010 deutete auf schnellere Fusionsraten und höhere Dichtewerte der Fusionsmasse hin. Landi et al. 2011 beschrieben ähnliche Beobachtungen der beschleunigten Knochenablagerung und gesteigerter Knochendichte bei postero-lateraler Arthrodesen. Bei Anwendung des PRP an langen Röhrenknochen mit gestörter Knochenbruchheilung (> 6 Monate) zeigten

Ghaffarpassand et al. 2016 in einer prospektiv randomisierten Doppelblindstudie eine signifikant höhere Heilungsrate mit kürzerer Heilungsdauer und geringerem Schmerzempfinden unter PRP-Einfluss.

Die intraartikuläre Anwendung von PRP bei degenerativem Knorpel- und Kniegelenkschaden konnte ein reduziertes Schmerzerleben und eine verbesserte Beweglichkeit des Gelenkes bzw. eine Verbesserung der Lebensqualität zeigen (Rayegani et al. 2014; Filardo et al. 2011; Kon et al. 2010). Eine Übersichtsarbeit von Chang et al. 2014 bestätigte die Verbesserung der Beweglichkeit nach intraartikulärer Injektion im Kniegelenk und scheint der Hyaluronsäure-Injektion überlegen zu sein.

Bei offener Rekonstruktion von Meniskusschäden (Horizontalriss) in Kombination mit PRP konnten Pujol et al. 2015 geringfügige Verbesserungen des klinischen Outcome (Schmerz, Sportparameter) zeigen. Bei vorderer Kreuzbandplastik zeigte die Anwendung eines plättchenreichen Gels eine schnellere Revaskularisation im Bereich der osteo-ligamentären Übergangszone (Vogrin et al. 2010).

Bei regelmäßiger Wundversorgung chronischer Wunden mit PRP, insbesondere bei diabetischen Ulcera, wurde eine signifikante Reduktion der Wundfläche, schnellere Ausheilung sowie eine geringere Hospitalisierungsdauer beschrieben (Ahmed et al. 2017; Anitua et al. 2008; Friese et al. 2007; Driver et al. 2006). Ähnliche Effekte des PRP auf die beschleunigte Epithelisierung und Granulation im Anwendungsgebiet sekundärer Wundheilung konnten durch Hom et al. 2007 und Spyridakis et al. 2009 beobachtet werden. Die Anwendung des PRP bei primärem Wundverschluss im Rahmen operativer Eingriffe, z. B. in der Orthopädie beim künstlichen Kniegelenkersatz oder bei akuten Extremitätenverletzungen, ergaben Hinweise auf teilweise deutliche Reduktionen der Wundheilungsstörungen, reduzierten Blutverlust im Wundgebiet und kürzere Krankenhausverweildauer (Kazakos et al. 2009; Saratzis et al. 2008; Everts et al. 2006b).

Eine experimentelle und bisher vorwiegend am Tiermodell untersuchte Anwendung ist die myokardiale Injektion von PRP bei ischämischer Herzkrankheit zur Unterstützung der Neovaskularisation und des Remodelings, der Reduktion des Infarktgebietes sowie der Verbesserung der myokardialen Funktion (Spartalis et al. 2015).

### 1.5.6 Spezielle Anwendung in der Herzchirurgie

Besonderes Augenmerk sei in dieser Arbeit auf den Einsatz des *platelet-rich plasma* in der Herzchirurgie gelegt. Erste Erwähnung eines PRP in der Herzchirurgie erfolgte durch Ferrari et al. 1987, die präoperativ gewonnenes plättchenreiches Plasma in Kombination mit Erythrozyten zur Autotransfusion und Reduktion von Erythrozytenkonzentraten erfolgreich einsetzten. Als weiteren Effekt beschrieben sie das Fehlen von Infektionskomplikationen. Okamura et al. 2001 und DelRossi et al. 1990 zeigten vergleichbare Ergebnisse mit Reduktion des postoperativen Blutverlustes nach Reinfusion eines PRP nach kardiopulmonaler Bypassoperation. Dementgegen konnte die prospektiv randomisierte Untersuchung von Ereth et al. 1993 bei Klappenreoperationen keine Reduktion des perioperativen Blutverlusts unter PRP zeigen.

Die Untersuchung sternaler Wundheilung nach medianer Sternotomie am Tiermodell (Schaf) zeigte bei Einsatz der lokalen Applikation eines PRGF (= P-PRP nach Dohan Ehrenfest et al. 2014) durch Gallo et al. 2010 eine stärkere Knochenneubildung als in der Kontrollgruppe ohne PRGF.

Der Einsatz von PRP am Menschen bei Bypassoperationen im Bereich der Sternum- oder Saphenektomiewunde des Beines zeigte sich in retrospektiven Untersuchungen vorteilhaft in Anlehnung an die Arbeiten von Trowbridge et al. 2005 und Khalafi et al. 2008. In großen Patientenkollektiven zeigten sie einen signifikanten Vorteil der Interventionspatienten gegenüber der Kontrollgruppe hinsichtlich oberflächlicher und tiefer Wundheilungsstörungen. Bei Anwendung von autologem Plättchengel (Harvest Smart Prep = L-PRP nach Dohan Ehrenfest et al. 2014) zur lokalen Blutungskontrolle in der Herzchirurgie zeigten Gunaydin et al. 2008 signifikante Einflüsse auf die Hämostase und Wundheilung sowie einen gesteigerten Infektionswiderstand gegenüber einer Vergleichsgruppe mit Gelatine.

Entgegen diesen Ergebnissen konnten Buchwald et al. 2008a keine signifikanten Einflüsse der Wundheilung im Saphenektomiegebiet nach herzchirurgischem Eingriff zeigen. Weiterhin beobachteten Litmathe et al. 2009 bei Hochrisikopatienten für Wundheilungsstörungen keinen signifikanten Vorteil eines L-PRP (Magellan®-System) auf die Wundheilung, den Blutverlust, das Schmerzempfinden oder die intrahospitale Mortalität. Vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich fehlender Wirkeffekte auf die Revisionsraten tiefer sternaler Wundinfektionen einer Subgruppe Hochrisikopatienten (n=196) wurden bereits durch unsere Arbeitsgruppe publiziert (Bury 2015, Dörge et al. 2013).

## 1.6 Gravitational Platelet Separation System (GPS®-System)

Das in dieser Arbeit verwendete System zur Herstellung thrombozytenreichen Plasmas ist das GPS® II - System der Firma Biomet Biologics, Inc. (siehe Kap. 2.5, S. 25), wie durch Kaux et al. 2011, Khalafi et al. 2008 und Pietrzak et al. 2007 beschrieben. Kernstücke des Verfahrens sind eine Zentrifuge und ein Zentrifugationszylinder mit zweiteiliger Boje im Zylinderraum (Abbildung 6, S. 74). Nach Befüllen des Separationszylinders mit antikoaguliertem Vollblut führt eine 15-minütige Zentrifugation bei 3200 Umdrehungen pro Minute zu einer Auftrennung des Blutes in 3 Phasen. Diese sind: Erythrozyten am Boden des Zylinders, gefolgt von thrombozytenreichem Plasma in der mittleren Phase und thrombozytenarmem Plasma im Überstand. Dabei ermöglichen die Beschaffenheit und Dichte der beiden Bojenanteile, dass der Unterteil der Boje während der Zentrifugation oberhalb der Erythrozyten „treibt“ und der Oberteil der Boje im Zylinder aufsteigt und die Abgrenzung zum thrombozytenarmen Plasma bildet. Im Raum zwischen den beiden Anteilen der Boje sammelt sich das *platelet-rich plasma*, das anschließend direkt aus dem Bojen-Zwischenraum extrahiert werden kann (Pietrzak et al. 2007).

Hinsichtlich der Zusammensetzung des auf diese Weise gewonnenen PRP (ca. 6 ml) des GPS®-Systems gibt Tabelle 3 einen Überblick der verschiedenen Untersuchungsergebnisse. Dabei konnte gezeigt werden, dass das GPS®-System in der Lage ist, eine signifikante Anreicherung von Thrombozyten über dem Ausgangswert von Vollblut zu erzeugen.

**Tabelle 3 Untersuchungen der Zusammensetzung des GPS®-Systems**

Studie	Menge PRP	Thrombozyten-Anreicherung	Leukozyten-Anreicherung
Pelletier et al. 2013	6,3 ml	5,19-fach	4,87-fach
Kaux et al. 2011	6,2 ml	6,2 - 9,4-fach	k. A.
Mishra und Pavelko 2006	ca. 5 ml	5,39-fach	k. A.
Everts et al. 2006a*	ca. 5 ml	2,8-fach	k. A.
Eppley et al. 2004*	6,0 ml	8,14-fach	5,4-fach

\* Studienprotokoll mit 12-minütiger Zentrifugation, statt 15 Minuten bei 3200 rpm

Bei einer durchschnittlichen Thrombozytenzahl von 222.000 pro Mikroliter Vollblut führt eine Zentrifugation laut Pelletier et al. 2013 zu einer Anreicherung der Thrombozyten auf 1.149.000 pro Mikroliter. Weiterhin erfolgt eine Anreicherung der Leukozytenfraktion auf das 4,87-fache. Die Fibrinogenkonzentration im PRP ist im Vergleich zum Ausgangsvollblut

unverändert. Eine vorzeitige Aktivierung der Thrombozyten und Degranulation der Alpha-Granula während des Herstellungsprozesses konnten anhand der Bestimmung von P-Selektin durch Pelletier et al. 2013 und Eppley et al. 2004 ausgeschlossen werden.

Gemäß der Einteilung von Dohan Ehrenfest et al. 2014 / 2009 handelt es sich somit bei dem erzeugten PRP des GPS®-Systems um ein konzentriertes leukozyten- und thrombozytenreiches Plasma, das den Forderungen von Marx 2001 nach einer Million Thrombozyten pro  $\mu\text{l}$  entspricht.

Zur Bestimmung der im PRP enthaltenen Wachstumsfaktoren des GPS®-Systems führten Eppley et al. 2004 eine Aktivierung der Thrombozyten mit bovinem Thrombin (1.000 Einheiten pro Milliliter 10 %-iger  $\text{CaCl}_2$ ) durch. Die Konzentrationssteigerungen der freigesetzten Wachstumsfaktoren im PRP gegenüber dem Ausgangs-Vollblut sind in Tabelle 1 (S. 7) dargestellt. In Anlehnung an die Arbeit von Han et al. 2007 erfüllt das GPS®-System mit einer TGF-beta1-Konzentration von 120 ng/ml deren beobachtete Anforderungen (siehe Han et al. 2007, S. 7) und könnte somit stimulierende Einflüsse auf Zellbindung und Proliferation begünstigen.

## **1.7 Thrombin Processing Device (TPD™)**

Neben der Herstellung eines thrombozytenreichen Plasmas ist dessen Aktivierung für die Wirksamkeit des PRP von entscheidender Bedeutung. Wie im Kapitel 1.3 (S. 4) dargestellt, eignet sich Thrombin als zentrales Steuerelement der physiologischen Thrombozytenaktivierung in besonderem Maße für diese Aufgabe. Als Standardverfahren wurden Thrombine bovinen Ursprungs in Kombination mit Calciumchloridlösung in zahlreichen Untersuchungen und Praxisanwendungen genutzt (Khalafi et al. 2008; Pietrzak et al. 2007; Bielecki et al. 2007; Vang et al. 2007; Berghoff et al. 2006; Trowbridge et al. 2005; Eppley et al. 2004). Aktuell wird dieses Vorgehen jedoch kritisch betrachtet. Beschriebene Nebenwirkungen nach Applikation, wie z. B. Antikörperbildung gegen bovine Thrombine und Kreuzreaktivität mit Faktor V, führten in einem Fall zu lebensbedrohlichen Blutungskomplikationen (Zehnder und Leung 1990). Weiterhin führten die Unsicherheit im Umgang mit bovinen Seren hinsichtlich boviner spongiformer Enzephalopathie und möglicher Assoziationen mit Creutzfeldt - Jacob - Varianten (Beghi et al. 2004) zu neuen Handlungsansätzen. Die resultierenden Verfahren orientieren sich im Ergebnis zunehmend an

autologen Thrombinen (Litmathe et al. 2009; Peerbooms et al. 2009; Spyridakis et al. 2009; Buchwald et al. 2008a, Buchwald et al. 2008b; Everts et al. 2006a; Everts et al. 2006b).

Das in dieser Untersuchung genutzte Verfahren ist das Thrombin Processing Device von ThermoGenesis® TPD™, das in der Lage ist, körpereigenes Thrombin aus Vollblut zu gewinnen. Hintergrund des Verfahrens ist die Aktivierung der plasmatischen Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin in Anwesenheit negativ geladener Oberflächen sowie die gleichzeitige Hemmung der inhibitorischen Enzyme der Gerinnungskaskade (z. B. Protein S, Protein C, Antithrombin III) durch Calciumchlorid und Ethanol (Kumar et al. 2005). In Analogie der Arbeiten von Kumar et al. 2005 und Buchwald et al. 2008a, die thrombozytenarmes Plasma als Ausgangssubstrat nutzten, wird bei diesem Verfahren ein antikoaguliertes Calciumcitrat-Vollblut-Gemisch mit einem Calciumchlorid / Ethanolreagenz versetzt (Kumar und Chapman 2008, 2007). Dieses führt zur Aufhebung der Antikoagulation durch Rekalzifizierung und Denaturierung von Proteinen inklusive Antithrombin III sowie die Einleitung der Gerinnungskaskade (Semple et al. 2008; Buchwald et al. 2008a). Während der folgenden zwanzigminütigen Inkubation führen eine Freisetzung von Thrombin und eine Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin zur Bildung eines Gels. Anschließend wird dieses Gel durch leichtes Schütteln aufgebrochen, sodass durch den Kontakt des Plasmas mit negativ geladenen Fremdoberflächen (Mikroglasperlen) des TPD™ eine zweite Welle der Gerinnungskaskade initiiert wird. Nach weiteren fünf Minuten kann das im Blutserum verbleibende Thrombin abfiltriert werden. Gemäß Kumar und Chapman 2008 gelingt es mit diesem Verfahren durchschnittlich ca. 9 ml Thrombin mit einer Thrombinaktivität von 52 IU/ml – 61 IU/ml zu erzeugen.

In der Untersuchung der Eigenschaften des erzeugten Thrombins werden die Thrombinaktivität und das Potential zur Aktivierung von Thrombozyten betrachtet.

Die Thrombinaktivität beschreibt die Koagulationszeit bzw. das Vermögen des Thrombins, eine standardisierte Menge Fibrinogen zu Fibrin umzusetzen (Semple et al. 2005; Clauss 1957). Kumar und Chapman 2008 bestimmten die Aktivität eines aus Vollblut gewonnenen Thrombins des Thrombin Processing Device (TPD™) mit 52 IU/ml bei 18 °C und 61 IU/ml bei 24 °C. Weiterhin zeigten sie einen Zusammenhang zwischen Thrombinaktivität und Koagulationszeit des TPD™ in vitro und folgerten, dass eine minimale autologe Thrombinaktivität von 30 IU/ml benötigt werde, um Koagulationszeiten  $\leq 15$  Sekunden zu

erzielen. Diese Beschreibungen entsprechen den Untersuchungen von Semple et al. 2005, die zuvor Thrombin mithilfe des TPD™ aus Blutplasma mit einer Aktivität von 51,8 IU/ml bestimmten. Im Vergleich mit bovinem Thrombin (500-1.000 IU/ml) sind diese Aktivitätsraten des autologen Thrombins relativ gering. Dementgegen zeigten Yoshida et al. 2000 ein Wirkmaximum der Adhäsionskraft in Verbindung mit Fibrinogen bei einer Thrombinkonzentration von 50 IU/ml. Höhere Thrombinkonzentrationen (500 IU/ml) zeigten hingegen keinen weiteren Effekt und führten stattdessen zu einer reduzierten Adhäsion.

Das Aktivierungspotential des autologen Thrombins beschreibt die Fähigkeit zur Aktivierung der Thrombozyten und Freisetzung von Wachstumsfaktoren aus deren Vesikeln. Semple et al. 2005 konnten beim Vergleich von autologem Thrombin des TPD™ und kommerziell erhältlichen bovinem Thrombin keinen Unterschied hinsichtlich des Aktivierungspotentials feststellen. In einer weiteren Untersuchung zeigten Semple et al. 2008, dass autologes Thrombin (TPD™) im Mischungsverhältnis mit PRP von 1 zu 7 (1xThrombin + 7xPRP) dem bovinen Thrombin gleichwertig ist (Bestimmung im freien, nicht koagulierten Überstand des Gels). In der vorliegenden Untersuchung wurde ein Mischungsverhältnis von 1:10 verwendet. Weiterhin zeigten Semple et al. 2008, dass das verbleibende Ethanol des TPD™-Reagenz im autologen Thrombin keinen Einfluss auf die Funktionsfähigkeit und Proliferation von Makrophagen und Fibroblasten besitzt.

Im Hinblick auf die Haltbarkeit und Lagerung der autologen Thrombine zeigten Semple et al. 2005 eine temperaturunabhängige Stabilität über 6 Stunden, obgleich Kumar und Chapman 2007 und 2008 den Erhalt der Koagulationsfähigkeit über vier Stunden bei einer Lagerung um 4 °C beschrieben.

## 1.8 Wundheilungsstörungen in der Herzchirurgie

Im Bereich der Thorax-Herz-Gefäßchirurgie führen herzchirurgische Eingriffe nach medianer Sternotomie durchschnittlich in 0,3-5 % der Operationen zur postoperativen Ausbildung einer Wundheilungsstörung (Singh et al. 2011; Losanoff et al. 2002; Satta et al. 1998; Ringelman et al. 1994; Jiménez-Martínez et al. 1970). Diese können oberflächlich (SSWI = *superficial sternal wound infection*) oder tief (DSWI = *deep sternal wound infection*) bis zur Mediastinitis ausgebildet sein (Filsoufi et al. 2009; Lepelletier et al. 2005). Dabei variieren die Inzidenzen für

oberflächliche Wundheilungsstörungen aktuell zwischen 1,6 % und 6,4 % bzw. für tiefe Wundheilungsstörungen zwischen 0,6 % und 3,2 % (Tabelle 4). Insgesamt sind die sternalen Wundheilungsstörungen nach herzchirurgischem Eingriff somit eine seltene, wenngleich für den Patienten gravierende Komplikation, mit langen Behandlungszeiten (Danner et al. 2011) und häufig letalem Ausgang (19,2 % bei DSWI nach Coskun et al. 2005).

**Tabelle 4 Literaturangaben der Inzidenzen sternaler Wundheilungsstörungen**

Studie	Zeitraum	Probanden	Inzidenz SSWI	Inzidenz DSWI
Kirmani et al. 2013	2001 - 2010	14036	-	0,96 %
Heilmann et al. 2013	2009 - 2011	1297	3,3 %	2,5 %
Alasmari et al. 2012	1993 - 2008	1424	2,0 %	1,5 %
Matros et al. 2010	1992 - 2001	14125	-	1,57 %
	2002 - 2006	7066	-	0,88 %
Risnes et al. 2010	1989 - 2000	18532	-	0,6 %
Filsoufi et al. 2009	1998 - 2005	5798	-	1,8 %
Diez et al. 2007	2001	1700	-	2,65 %
Lepelletier et al. 2005	2002 - 2003	1268	1,6 %	1,4 %
Tang et al. 2004	1990 - 2003	30102	-	0,77 %
Gummert et al. 2002	1996 - 1999	9303	-	1,44 %
Ridderstolpe et al. 2001	1996 - 1999	3008	6,4 %	3,2 %

Die oberflächlichen Wundinfektionen werden definiert als Infektionen, die auf Haut und Subkutangewebe begrenzt sind, wohingegen die tiefen Wundinfektionen mit sternaler Osteomyelitis mit **oder** ohne Beteiligung des Retrosternalraumes assoziiert sind (El Oakley und Wright 1996). Gemäß der modifizierten Klassifikation postoperativer Infektionen (Mangram et al. 1999; Horan et al. 1992) der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) wird die Mediastinitis als spezifische Organmanifestation der postoperativen Infektion durch folgende Kriterien definiert (Garner et al. 1988):

1. Keimnachweis aus mediastinalem Gewebe oder Flüssigkeit während OP/ Nadelaspiration
2. intraoperative oder histopathologische Zeichen einer Mediastinitis
3. eines der folgenden: Fieber > 38 °C, Brustschmerz oder sternale Instabilität und eines der folgenden:
  - a.) eitriges Drainagesekret der Mediastinalregion
  - b.) Keimnachweis aus Blut- bzw. Kulturen aus Drainage der Mediastinalregion
  - c.) Aufweitung des Mediastinums im Röntgenbild

In Abgrenzung zu den Infektionen bezeichnen El Oakley und Wright 1996 die Wundheilungsstörungen ohne klinische oder mikrobiologische Infektionszeichen als mediastinale Dehiszenzen.

Risikofaktoren zur Entwicklung einer tiefen Wundheilungsstörung sind nach Gummert et al. 2002 Diabetes mellitus, Übergewicht ( $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) und die Nutzung der Arteria mammaria interna (IMA), z. B. im Rahmen einer Bypassoperation. Weitere diskutierte Einflussgrößen sind Intensivaufenthalte > fünf Tage, postoperative Beatmungszeiten > 72 h, Operationszeit  $\geq 180$  Minuten, Notwendigkeit zur Revisionsoperation, Nikotinabusus oder periphere Gefäßerkrankungen in der Anamnese (Gummert et al. 2002; Eklund et al. 2006; Ridderstolpe et al. 2001).

Als Infektionsursachen konnten Risnes et al. 2010 bei der Revisionsoperation von Mediastinitiden in 79,4 % Wundkeime anzüchten. Diese waren mehrheitlich Staphylokokkus aureus 49,5 % und Staphylokokkus epidermidis 18,7 % (Escherichia coli 3,7 %, Enterobakterien 3,7 %, Pseudomonas aeruginosa 2,8 %, Bacteroides fragilis 0,9 %). Ähnliche Beobachtungen beschrieben Matros et al. 2010 in inverser Verteilung von Staphylokokkus epidermidis 49 % zu Staphylokokkus aureus 21 %. Weiterhin von Relevanz hinsichtlich des nachgewiesenen Erregerspektrums ist die zunehmende Bedeutung Methicillin-resistenter Staphylokokken (MRSA und MRSE), wie durch Danner et al. 2011 und Matros et al. 2010 beschrieben wurde. Die Diagnosestellung der postoperativen Wundheilungsstörung gestaltet sich schwierig, da typische Entzündungszeichen und Laborparameter fehlen bzw. durch andere Begleitumstände überlagert werden können. Des Weiteren sind laut Ridderstolpe et al. 2001 zwei Drittel aller Patienten zum Diagnosezeitpunkt bereits entlassen. Im Median liegt dieser Zeitpunkt um den 12. postoperativen Tag in den Untersuchungen von Risnes et al. 2010 und Eklund et al. 2006. In Einzelfällen wurden auch Infektion beobachtet, die erst nach Monaten auftraten (66 Tage Eklund et al. 2006).

Eine frühzeitige Diagnose kann entscheidend für den weiteren Verlauf sein. Wenn die Diagnose binnen der ersten 20 Tage erfolge, so könne nach Grossi et al. 1985 ein Großteil (80 %) der Infektionen durch einfaches Debridement und Antibiose behandelt werden, was jedoch nicht der Erfahrung der Arbeitsgruppe entspricht. Erweiterte Therapieoptionen beim Versagen dieser Maßnahmen sind rezidivierende Wunddrainagen mit kontinuierlichen Wundspülungen, Revisionsoperationen oder die Sternumresektion mit anschließender

Muskel- oder Omentoplastik (Danner et al. 2011; Risnes et al. 2010; Satta et al. 1998; Ringelman et al. 1994).

Trotz aller Bemühungen bleibt die DSWI eine Komplikation mit hohen Mortalitätsraten von 6,9 % - 21,6 % gegenüber den Patienten ohne DSWI (2,8 % - 5,3 %) (Tang et al. 2004; Gummert et al. 2002). Weiterhin zeigten Risnes et al. 2010 im Langzeitverlauf eine reduzierte 10-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit Mediastinitis (49,5 %) gegenüber den Patienten ohne Wundheilungsstörungen (71 %). Eklund et al. 2006 konnten entgegen diesen Beobachtungen keine signifikant erhöhten Mortalitätsraten der DSWI Patienten nachweisen (1-Jahres-Mortalitätsrate).

Neben den medizinischen Komplikationen im Rahmen sternaler Wundheilungsstörungen resultieren auch ökonomische Herausforderungen. Oberflächliche Wundheilungsstörungen führen im Durchschnitt zu einer Verlängerung der Krankenhausverweildauer von 21 Tagen und Mehrkosten von 3740,58 US \$ pro Patient. Die tiefen Wundheilungsstörungen verursachen 35 Tage verlängerte Krankenhausbehandlung und 6850,93 US \$ Mehrkosten pro Patient (Coskun et al. 2005). Im Hinblick auf die steigende Anzahl Methicillin-resistenter Erreger als Ursache von tiefen Sternalinfekten und Mediastinitiden sind Krankenhausverweildauern von mehreren Monaten bis zur Abheilung Realität, wobei auch die Keimidentität hierauf Einfluss hat (Danner et al. 2011).

## **1.9 Zielsetzung und Fragestellung**

In der Literatur der vergangenen 25 Jahre hat das *platelet-rich plasma* das Interesse bei Patienten, Ärzten, Wissenschaftlern und pharmazeutischer Industrie geweckt. Zahlreiche Anwendungen und positive Wirkeffekte wurden seither in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, Allgemeinchirurgie, Orthopädie, Unfallchirurgie, Neurochirurgie, plastischen Chirurgie und dem speziellen Wundmanagement beschrieben (siehe Kapitel 1.5, S. 8).

In der herzchirurgischen Anwendung des PRP (Reduktion von Blutungen und Wundheilungsstörungen) stützt sich die vorherrschende Datenlage vorwiegend auf große retrospektive Untersuchungen von Khalafi et al. 2008 und Trowbridge et al. 2005. Kleinere prospektive Ansätze konnten den erwarteten Nutzen hingegen nicht zweifelsfrei belegen (Litmathe et al. 2009, Buchwald et al. 2008a, Vang et al. 2007, Döll 2000).

In der eigenen Arbeitsgruppe wurde daher der Einfluss des GPS<sup>®</sup>-Verfahrens im Wundgebiet der medianen Sternotomie bei herzchirurgischen Patienten im Rahmen einer prospektiven klinischen Studie untersucht. Erste Ergebnisse hinsichtlich der Revisionsraten auf Grund von Wundheilungsstörungen des Sternums wurden bei einer Subgruppe von Hochrisikopatienten (n=196) durch Bury 2015 und Dörge et al. 2013 bereits beschrieben. In Abgrenzung zu dieser Untersuchung, die ausschließlich die Revisionsindikation als Endpunkt betrachtete, ist es Ziel der vorliegenden Arbeit, die weiteren Einflussgrößen des GPS<sup>®</sup>-Verfahrens für das gesamte herzchirurgische Patientenkollektiv zu untersuchen. Insbesondere wird auf folgende Punkte fokussiert:

1. Qualitative Veränderung der Wundheilung
2. Blutungsmenge und Nachblutungen
3. Postoperative Schmerzveränderung
4. Postoperative Aktivität und Selbstständigkeit
5. Krankenhausverweildauer

Dabei werden der wundheilungsfördernde Effekt des PRP qualitativ anhand des lokalen klinischen Wundbefundes und der Sternumstabilität sowie der Entzündungsparameter, unabhängig der Revisionsindikation, betrachtet. Weiterhin werden in Ergänzung der Arbeiten von Bury 2015 und Dörge et. al 2013 die Rate an Revisionsoperationen für das gesamte untersuchte herzchirurgische Patientenkollektiv bestimmt.

Zur Untersuchung der hämostatischen Einflüsse des Präparates werden der Hämoglobinwert prä-/postoperativ, der perioperative Blutverlust und der Verbrauch von Fremdblut bestimmt. Die postoperative Aktivität wird durch die Parameter Gehstrecke und dem Ausmaß an Unterstützung bei der Ernährung, dem Ankleiden, der Körperpflege und dem Toilettengang beschrieben. Des Weiteren wird der Karnofsky-Index prä- und postoperativ untersucht.

Darüber hinaus wird in einer Post-hoc-Analyse ein Vorhersagemodell für chirurgische Eingriffe für Wundrevisionen anhand statistisch signifikanter Einflussgrößen bzw. Parameter entwickelt.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studienleitung und Überwachung

**Prüfzentrum:**

Abteilung für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie  
Georg – August – Universität Göttingen  
Universitätsmedizin Göttingen  
Robert – Koch – Straße 40, 37075 Göttingen

**Leitung der Studie:**

Prof. Dr. med. Dipl. – Phys. F. A. Schöndube  
Direktor der Abteilung für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie  
Georg – August – Universität Göttingen  
Universitätsmedizin Göttingen  
Robert – Koch – Straße 40, 37075 Göttingen

**Sponsor des GPS® II -System**

Biomet Deutschland GmbH  
Gustav – Krone – Str. 2  
14167 Berlin  
Tel.: 0 30 845 81 - 0

Die zur Durchführung der Untersuchung genutzten Materialien sowie die Einweisung in deren Handhabung wurden kostenfrei durch die Firma Biomet Deutschland zur Verfügung gestellt. Die Registrierung der Studie erfolgte bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) am 30.05.2006 unter der EudraCT-Nr. 2006-001901-28. Das Studienprotokoll wurde unter der Antragsnummer 12/6/06 durch die Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen genehmigt (Anhang 6.3, S. 76). Eine Versicherung der Studienteilnehmer bei der ACE European Group Limited erfolgte unter der Versicherungsscheinnummer 43GW550941.

## 2.2 Studiendesign

Die vorliegende Untersuchung ist eine klinisch-prospektive, randomisierte, einfach verblindete Studie zur Untersuchung des Einflusses der Anwendung eines thrombozytenreichen Plasmas im Wundgebiet nach medianer Sternotomie.

In die Untersuchung wurden 300 Patienten im Zeitraum Mai 2007 bis Januar 2008 aufgenommen, die sich einem herzchirurgischen Eingriff mit medianer Sternotomie an der Universitätsmedizin Göttingen unterzogen und in die Studie einwilligten.

Die Randomisierung der Gruppenzugehörigkeit wurde durch 300 Studiennummern sichergestellt, denen vor Studienbeginn die Zugehörigkeit zur Interventions- (150) und Kontrollgruppe (150) zugelost wurde. Für jede dieser Studiennummern existierte eine versiegelte Arbeitsanweisung, die der Patientenakte zugefügt wurde und dem Studienpersonal unmittelbar vor Operationsbeginn die weiteren Maßnahmen und Arbeitsschritte vorgab. Im Falle der Zugehörigkeit zur Interventionsgruppe erfolgte während der Narkoseeinleitung die Entnahme von patienteneigenem Blut mit anschließender Aufarbeitung zu einem thrombozytenreichen Plasma (Kap. 2.5.1, S. 26), das zum Zeitpunkt des Wundverschlusses auf die Sternum- und Wundränder aufgetragen wurde (Kap. 2.5.2, S. 26). Die Kontrollgruppenpatienten erhielten keine spezielle Intervention, sondern das Standardverfahren (Kap. 2.4, S. 24).

Der Nachbeobachtungszeitraum zur Evaluation des Einflusses des applizierten thrombozytenreichen Plasmas (PRP) betrug 30 Tage postoperativ. Als Nachbeobachtungszeitpunkte wurden die postoperativen Tage drei, sechs, neun und 30 gewählt.

Die Zielgrößen der postoperativen Untersuchung waren der lokale Wundbefund, Tastbefund hinsichtlich Sternumstabilität, laborchemische Entzündungsparameter, der Blutverlust, der Fremdblutverbrauch, das Schmerzempfinden, das Ausmaß der körperlichen Aktivität, die Krankenhausaufenthaltsdauer und der Karnofsky-Index.

Indikationen für ein vorzeitiges Studienende waren jede operative Intervention im Wundgebiet (z. B. Revisionseingriff, Wunddebridement), außergewöhnliche Belastungen des Sternums (z. B. Reanimation) oder Tod.

## 2.3 Probandenrekrutierung

Mit Beginn der Probandenrekrutierung im Mai 2007 wurden alle Patienten der Abteilung für Thorax-Herz-Gefäßchirurgie, bei denen eine Operation mit Sternotomie geplant war, regelmäßig über die Möglichkeit der Teilnahme an der „GPS-Studie“ informiert (Anhang 6.4, S. 77). Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien sowie Einwilligung wurden die Probanden in die Untersuchung aufgenommen.

Einschlusskriterien waren:

- die Notwendigkeit eines herzchirurgischen Eingriffes mittels medianer Sternotomie
- Einwilligung in die Studie

Ausschlusskriterien waren:

- Alter unter 30 Jahren
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II
- akute Infektionen
- Notfalleingriffe
- kardiale Revisionsoperationen
- keine Einwilligung in die Studie

Die Studienaufklärung erfolgte am Vortag der Operation. Zur Dokumentation wurden zweifach schriftliche Ausfertigungen einer Einwilligungs- und Datenschutzerklärung vom Patienten und aufklärenden Arzt unterzeichnet (Anhang 6.5, S. 79). Neben dem Studienablauf und der Risiken und Nebenwirkungen, wurden die Studienteilnehmer über die Zufälligkeit der Gruppenzugehörigkeit aufgeklärt. Des Weiteren erfolgten ein ausführliches Anamnesegespräch sowie die Datenerhebung präoperativer Befunde wie z. B. Vorerkrankungen und Laborwerte (Kap. 2.6, S. 27).

## 2.4 Operationsablauf

Unabhängig vom Studienarm wurden die Patienten zur präoperativen Vorbereitung geduscht und ggf. die Brusthaut und Beine rasiert. Nach stationsüblicher Prämedikation erfolgte die Anästhesie als Intubationsnarkose mit Anlage eines mehrlumigen zentralen Venenzuganges zur zentralen Venendruckmessung, Volumen- und Medikamentenapplikation. Initial erhielten alle Patienten eine Antibiotikaphylaxe mit Cefazolin 2 g i.v. Nach lokaler Desinfektion des Operationsgebietes mit Braunoderm® Jodlösung (B. Braun, Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) mit einer Einwirkzeit von 5-10 Minuten erfolgte die sterile Abdeckung der Patienten sowie das Aufbringen einer transparenten Klebefolie (Medline International Germany GmbH, Kleve, Deutschland) auf der Brusthaut. Nach Inzision der Thoraxhaut wurde zur Darstellung des Sternums und Präparation des subkutanen und prästernalen Gewebes der Elektroauter verwendet. Die mediane Sternotomie erfolgte auf gesamter Länge mit einer Stichsäge (Aesculap AG, Tuttlingen, Deutschland). Die Blutstillung erfolgte mit einem Elektroauter sowie im Bereich der knöchernen Schnittflächen durch ein Knochenwachs der Firma Johnson und Johnson Medical GmbH (Norderstedt, Deutschland). Im Falle einer Bypassoperation wurden die Graftgefäße parallel zum weiteren Operationsablauf dargestellt und entnommen. Bei Verwendung der Arteria mammaria interna wurde diese mithilfe eines Pedikels unter Einsatz des Elektroauters präpariert.

Vor Beginn der extrakorporalen Zirkulation führte die systemische Antikoagulation mit 400 IU Heparin pro Kilogramm Körpergewicht zur Verlängerung der aktivierten Koagulationszeit (ACT) auf 350-400 Sekunden. Zur Myokardprotektion erfolgte nach Anschluss der Herz-Lungenmaschine und Absenkung der Körpertemperatur auf 32 °C die Injektion kardioplegischer Lösung (Blutkardioplegie nach Buckberg), die einen künstlichen Herzstillstand erzeugte. Das weitere Vorgehen orientierte sich an der indizierten Operationsart und beinhaltete den aorto-koronaren Venenbypass, arteriellen Bypass mit der Arteria mammaria interna oder Klappenersatzeingriff.

Nach Abschluss der Operationsmaßnahmen am Herzmuskel erfolgte die Wiedererwärmung des Patienten, Freigabe von der Herz-Lungenmaschine und Aufhebung der systemischen Heparinisierung durch Protaminsulfat. Nach mechanischer Entfernung des Knochenwachses folgten der Thoraxverschluss durch Verdrahtung der Sternumhälften mittels zirkulären und / oder achtförmigen Cerclagen (5er USP Sternaldrähte aus Edelstahl mit Nickelanteilen bzw. Titandrähte bei Nickelallergie) sowie der schichtweise Wundverschluss. Die Faszien bzw.

subkutanen Schichten wurden mit Vicrylfäden adaptiert, die Hautnaht wurde mehrheitlich in intrakutaner Technik, selten auch transkutan in Naht- oder Klammertechnik durchgeführt.

Im Falle der Interventionsgruppenzugehörigkeit erfolgte neben dem o. a. Standardvorgehen das Auftragen des thrombozytenreichen Plasmas in den Adaptationszonen des Sternums bzw. der Weichteilgewebe, wie in Kapitel 2.5.2 (S. 26) angegeben.

Postoperativ wurden die Patienten intubiert und beatmet auf die Intensivstation verlegt und entsprechend der kardiopulmonalen Stabilität extubiert. Bei unauffälligem Verlauf erfolgte die Verlegung auf eine periphere Station zur Mobilisierung und weiteren Betreuung.

## 2.5 GPS®- System

Zur Herstellung des thrombozytenreichen Plasmas wurde das Gravitational Platelet Separation System (GPS® II-System) der Firma Biomet Biologics, Inc. genutzt. Die Gewinnung des Thrombins erfolgte mit dem Thrombin Processing Device (ThermoGenesis® TPD™) der Firma ThermoGenesis Corp. Beide Systeme nutzen patienteneigenes Vollblut. Zur Applikation beider Bestandteile auf die Wundränder wurde der Biomet Biologics Spray Applicator Kit und ThermoGenesis Sprühaufsatz verwandt. Alle Bestandteile wurden durch die Firma BIOMET® Deutschland GmbH kostenfrei zur Verfügung gestellt (Tabelle 5).

**Tabelle 5 Studienmaterialien (nach Funktion)**

<b>Thrombozytenkonzentrierung</b>	
<u>GPS®- Zentrifuge</u>	Biomet Biologics, Inc.
<u>Biomet Biologics GPS®-Disposable-Single-Kit</u>	P.O. Box 587
- GPS® II- Separationszylinder (60 ml) (Abbildung 6, S. 74)	56 East Bell Drive
- Sterile Spritzen und Nadeln	Warsaw, IN 46581 USA
- Antikoagulanzen ACD-A (30 ml)	Cytosol Laboratories, Inc.
(Calciumcitrat-Dextrose Lösung, 5,5 %)	Braintree, MA USA
<b>Thrombinherstellung</b>	
<u>Thrombin Processing Device (TPD™)</u> (Abbildung 7, S. 74)	ThermoGenesis Corp.,
- Thrombin-Aufbereitungs-Gerät	2711 Citrus Road, Rancho
<u>TPD™-Reagenz</u>	Cordova, CA USA
- 4 ml (25 mM Calciumchlorid, 66 % v/v Ethylalkohol)	

<b>Applikation der Bestandteile</b> (vollständiges Applikationsgerät siehe Abbildung 8, S. 75)	
<u>Biomet Biologics Spray Applicator Kit</u> - Spray - Applikationsset zur gleichzeitigen Gabe zweier Flüssigkeiten - Gefäße für das OP Gebiet <u>Biomet Biologics Blending Connector</u> (Spritzenkonnektor)	Micromedics®, 1270 Eagan Industrial Road, St. Paul, MN USA
<u>ThermoGenesis® ST-3 Spray TIP</u> (Sprühaufsatz)	ThermoGenesis Corp., 2711 Citrus Road, Rancho Cordova, CA USA

### 2.5.1 Herstellung des thrombozytenreichen Plasmas (PRP) und des Thrombins

Insgesamt wurden 65 ml Vollblut je Interventionspatient benötigt. Die Kontrollpatienten erhielten keine Blutentnahme. In Vorbereitung der PRP-Herstellung wurden 2 Spritzen mit jeweils 6 ml (Spritze A) und 1,2 ml (Spritze B) einer 5,5 %-igen Calciumcitrat-Dextrose-Lösung als Antikoagulant befüllt. Nach Narkoseeinleitung und vor Heparinisierung wurden diese Spritzen über einen Venenzugang mit 54 ml (Spritze A) und 11 ml (Spritze B) Blut befüllt.

Zur Aufarbeitung des thrombozytenreichen Plasmas wurden das Calciumcitrat-Vollblutgemisch der Spritze A in den GPS® II - Separationszylinder (Abbildung 6, S. 74) gefüllt und bei 3200 Umdrehungen pro Minute über 15 Minuten zentrifugiert (Kap. 1.5.1, S. 8). Im Anschluss konnte das Thrombozytenkonzentrat (schätzungsweise 6-10 ml) zwischen den Bojenanteilen des Separationszylinders direkt über ein Schlauchsystem entnommen werden. Zur Gewinnung des Thrombins aus Vollblut wurde das Thrombin-Processing Device (TPD™) mit 12 ml Citrat-Vollblut der Spritze B befüllt und anschließend mit 4 ml der TPD™-Reagenz versetzt. Nach ca. 25-minütiger Reaktionszeit und mehrmaligen Durchmischungsschritten konnten 7-10 ml Plasma mit konzentriertem Thrombin gewonnen werden, wie vergleichsweise in den Arbeiten von Kumar und Chapman 2007 und 2008 bereits gezeigt wurde. Abschließend wurden das Thrombozytenkonzentrat und das Thrombin bis zu deren Einsatz (ca. 3-4 Stunden) bei 2-6 °C im Kühlschrank gelagert.

### 2.5.2 Applikation des thrombozytenreichen Plasmas (PRP) / Thrombingemisches

Unmittelbar vor definitivem Sternal- und Wundverschluss wurden das PRP und das autologe Thrombin auf Raumtemperatur erwärmt und in verschiedenfarbige Transferbecher im sterilen Feld des Instrumenteurs angegeben (Anhang 6.6, S. 81). Dieser bereitete das

Applikationsgerät vor, indem die Substanzen getrennt in Spritzen aufgezogen und mittels Konnektor in einem Sprühaufsatz vereinigt wurden. Somit wurde gewährleistet, dass die Substanzen erst im Bereich des vorderen Sprühaufsatzes miteinander reagierten. Auf Grund der unterschiedlichen Spritzenvolumina des Applikationsgerätes für PRP (10 ml) und Thrombin (1 ml) wurde ein Mischungsverhältnis von 10 zu 1 erreicht.

Nach mechanischer Entfernung des Knochenwachses der Sternumschnittflächen und Vorlegen der Drahtcerclagen wurde das PRP-/Thrombin-Gemisch gleichmäßig auf die Sternumhälften und darüber liegenden Wundschichten aufgetragen, bevor die Verdrahtung und der schichtweise Wundverschluss erfolgten.

## 2.6 Datenerhebung

Die Patientendaten wurden entsprechend der formulierten Einwilligungs- und Datenschutzerklärung (Anhang 6.5, S. 79) behandelt und gespeichert. Zur Datenverarbeitung wurden Microsoft Excel und Microsoft Word in der jeweils aktuellsten Programmversion genutzt. Es wurde ein Excel - Datenblatt mit allen zu untersuchenden Merkmalen entworfen, das entweder Antwortmöglichkeiten vorgab oder die Freitexteingabe ermöglichte (Tabellen 6-10).

Folgende Daten und Parameter wurden in der offenen Patientenbefragung zur Aufnahmeuntersuchung und ergänzend im Aktenstudium erhoben (Tabellen 6-7):

**Tabelle 6 präoperative Daten**

<u>nominalskalierte Merkmale:</u>	<u>metrisch skalierte Merkmale:</u>
Geschlecht (m/w)	Alter (Jahre)
Arterieller Hypertonus (Ja/Nein)	Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )
Diabetes mellitus (Ja/Nein)	Lebens-Nikotindosis in Packungsjahren (py)
COPD (Ja/Nein)	
Dialyse (Ja/Nein)	Hämoglobin (g/dl)
EF < 35 % (Ja/Nein)	Leukozyten (tsd/μl)
Nikotinkonsum in Anamnese* (Ja/Nein)	Thrombozyten (tsd/μl)
	CRP (mg/l)
<u>ordinalskalierte Merkmale:</u>	
Karnofsky-Index (%) (siehe Tabelle 7, S. 28)	Freitext

\* unabhängig vom aktuellen Rauchverhalten

**Tabelle 7 Karnofsky-Index (%)**

100	Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung
90	Minimale Krankheitssymptome
80	Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengungen
70	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich allein versorgen
60	Gelegentlich fremde Hilfe
50	Krankenpflegerische und ärztliche Hilfe notwendig, nicht dauernd bettlägerig
40	Bettlägerig, spezielle Pflege erforderlich
30	Schwerkrank, Krankenhauspflege notwendig
20	Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich
10	Moribund, Krankheit schreitet schnell fort

\* in Anlehnung an Karnofsky und Burchenal 1949, S. 196 und Karnofsky et al. 1948, S. 635

Die Operation und deren Verlauf betreffende Informationen wurden dem Narkoseprotokoll, Operationsbericht, Qualitätsmanagement-Erhebungsbogen sowie der Patientenakte nach Abschluss der Studie entnommen und der Datenbank hinzugefügt (Tabelle 8).

**Tabelle 8 perioperative Daten**

<u>nominalskalierte Merkmale:</u>	<u>metrisch skalierte Merkmale:</u>
Operationsart	Anzahl Grafts
Bypassoperation (Ja/Nein)	Schnitt-Naht-Zeit (min)
Klappenoperation (Ja/Nein)	Herz-Lungenmaschinen-Zeit (min)
Komb. Bypass – Klappe (Ja/Nein)	Aorten(ab)klemmzeit (min)
andere Operation (freie Angabe)	perioperativer Blutverlust (ml)
	Anzahl Erythrozytenkonzentrate (Stück)
Bypassart	intraoperativ
IMA einseitig (Ja/Nein)	postoperativ
IMA beidseitig (Ja/Nein)	
	<u>Freitext</u> (Besonderheiten)

Für die Untersuchung des postoperativen Allgemeinbefindens und des aktuellen Kräftezustandes der Probanden an den Untersuchungstagen drei, sechs und neun wurden Kenngrößen gewählt, die aus Patientensicht leicht nachvollziehbar waren (Tabelle 9, S. 29). Hierbei wurde erfragt, inwieweit die Patienten bereits in der Lage waren, sich selbst zu versorgen und das Ausmaß pflegerischer Unterstützung dokumentiert. Des Weiteren erfolgte die Inspektion der Wunde auf Entzündungszeichen sowie die klinische Prüfung der Sternumstabilität, die gemäß Tabelle 9 kategorisiert und zusammengefasst wurden. Das Schmerzniveau wurde anhand einer visuellen Analogskala (Abbildung 9, S. 75; Mundipharma GmbH, Limburg, Deutschland) durch den Patienten bestimmt. Die Laborwerte und die Krankenhausaufenthaltsdauer wurden der Patientenakte entnommen. Besonderheiten des

Behandlungsverlaufes (z. B. Infektionen, Blutungen, Reanimationen, Revisionen etc.) wurden als Freitext dokumentiert.

**Tabelle 9 postoperative Daten (Tag drei, sechs und neun)**

<b>Mobilität und Ausmaß der Selbstständigkeit</b>	
aktuelle Gehstrecke	0 keine; 1 im Zimmer; 2 Stationsflur; 3 Krankenhausebene; 4 frei
Ankleiden	0 fremd durch Pflegepersonal; 1 teilweise selbst; 2 selbst
Körperpflege	0 durch Pflegepersonal; 1 selbst im Bett; 2 selbst am Waschbecken sitzend; 3 selbst am Waschbecken stehend
Ernährung	0 fremd durch Pflegepersonal; 1 selbst im Bett; 2 selbst am Tisch
Toilette	0 Blasenkatheter; 1 Urinflasche/Steckbecken; 2 Toilettenstuhl; 3 Toilette
<b>Inspektion der Wunde</b>	
0 reizlos	0 stabil
1 gerötet, ödematös, sekretorisch (blutig, serös)	1 crepitierend
2 eitrig, dehiszent, nekrotisch	2 instabil
<b>Schmerzempfinden</b> (nach visueller Analogskala, VAS)	
Schmerz in Ruhe (VAS 0-10)	Schmerz bei Belastung z. B. Husten (VAS 0-10)
<b>Laborparameter</b>	
Hämoglobin (g/dl)	Thrombozyten (tsd/ $\mu$ l)
Leukozyten (tsd/ $\mu$ l)	CRP (mg/l)
<b>Aufenthaltsdauer</b> (in Tagen postoperativ)	
<b>Besonderheiten des Behandlungsverlaufes</b> (Freitext)	

Zur Erhebung der Befunde am 30. postoperativen Tag (Tabelle 10, S. 30) erfolgte die Erstellung eines Fragebogens und Informationsschreibens (Anhang 6.7, S. 82) sowie repetitive Instruktionen der beteiligten Rehabilitationseinrichtungen. Im Falle einer Entlassung ins häusliche Umfeld wurden die betreuenden Hausärzte einbezogen. Bei fehlender Rücksendung der Unterlagen erfolgte nach Abschluss der Studie ein Besuch der Rehabilitationseinrichtungen zur direkten Erhebung fehlender Daten durch Aktenstudium.

**Tabelle 10 postoperative Daten Tag 30**

<b>Tag der Untersuchung</b> (in Tagen postoperativ)	
<b>Inspektion der Wunde</b>	<b>Palpation des Sternums</b>
0 reizlos	0 stabil
1 gerötet, ödematös, sekretorisch (blutig, serös)	1 crepitierend
2 eitrig, dehiszent, nekrotisch	2 instabil
<b>Karnofsky-Index (%)</b> gem. Tabelle 7, S. 28	
<b>Laborparameter</b>	
Hämoglobin (g/dl)	Thrombozyten (tsd/ $\mu$ l)
Leukozyten (tsd/ $\mu$ l)	

Nach Erreichen des Untersuchungsendes am 30. Tag wurden abschließend alle Freitexteingaben zu Besonderheiten des Behandlungsverlaufes (z. B. Infektionen, Blutungen, Reanimationen, Revisionen etc.) zusammengefasst und durch Angaben aus dem Studium der Patientenakte und der Rehabilitationsverläufe ergänzt. Die Klassifikation der Wundheilungsstörungen erfolgte gemäß den Kriterien von El Oakley und Wright 1996 und der Centers for Disease Control and Prevention, vergleichsweise Kapitel 1.8 (S. 16). Die resultierende Gesamt-Datentabelle ist im Anhang 6.8 (S. 83) abgedruckt.

## 2.7 Datenauswertung

Die Datenauswertung erfolgte gemäß Prüfplan, wobei die Patienten anhand ihres tatsächlichen Behandlungsmodus (Intervention / Kontrolle), unabhängig von der ursprünglich zugewiesenen Studiengruppe, ausgewertet wurden (Abbildung 1, S. 33). Alle Datenanalysen erfolgten mit dem Programm STATISTICA für Windows, Version 12.7.

Die deskriptiven Analysen zur Untersuchung der Normalverteilung und Charakterisierung metrisch skalierten Merkmale erfolgten anhand der Bestimmung der Mittelwerte, der Standardabweichungen, des Medians sowie der Minima und Maxima. Mithilfe des zweiseitigen T-Tests für unabhängige Stichproben wurden die Mittelwertdifferenzen auf statistisch signifikante Gruppenunterschiede auf dem Fehlerniveau  $p < 0,05$  überprüft (z. B. Blutverlust, Operationszeiten).

Der Mann-Whitney-U-Test wurde zur Überprüfung der Homogenität bzw. der Verteilung ordinalskalierten Merkmale angewandt (z. B. Karnofsky-Index, Wundbefund, Gehstrecke). Voraussetzung waren Codevariablen, die eine Rangfolge ermöglichten (z. B. Gehstrecke: keine - Zimmer – Flur – Ebene – frei). Hier wurde ebenfalls ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  angenommen.

Zur Untersuchung der Häufigkeitsverteilung eines nominalskalierten Merkmals zwischen zwei Gruppen (z. B. Auftreten von Diabetes mellitus in der Interventions- und Kontrollgruppe) wurde der Chi-Quadrat-Test unter der Annahme der Nullhypothese genutzt und auf dem Signifikanzniveau  $p < 0,05$  geprüft.

Eine ANOVA-Varianzanalyse mit Messwiederholungen erfolgte zum Nachweis eines Gruppeneffektes, Zeiteffektes oder der Interaktion zwischen zeitlichem Verlauf und Gruppenzugehörigkeit einer metrischen Zielgröße (z. B. Laborwerte) der zwei Studiengruppen an verschiedenen Untersuchungszeitpunkten (Tag 0, 3, 6, 9, 30) auf dem Signifikanzniveau  $p < 0,05$ .

Zur Beschreibung eines Prognosemodells hinsichtlich der Entwicklung einer revisionspflichtigen Wundheilungsstörung wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Die Variablen des Modells waren die Untersuchungsparameter, deren Befundausprägungen signifikant gehäuft in der Gruppe der Revisionsoperationen auftraten bzw. eine starke Tendenz ( $p < 0,1$ ) dazu aufwiesen. Die Einflussstärke der Untersuchungsvariablen auf die Entwicklung einer revisionspflichtigen Wundheilungsstörung wurde durch das Odds Ratio angegeben.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Studienüberblick

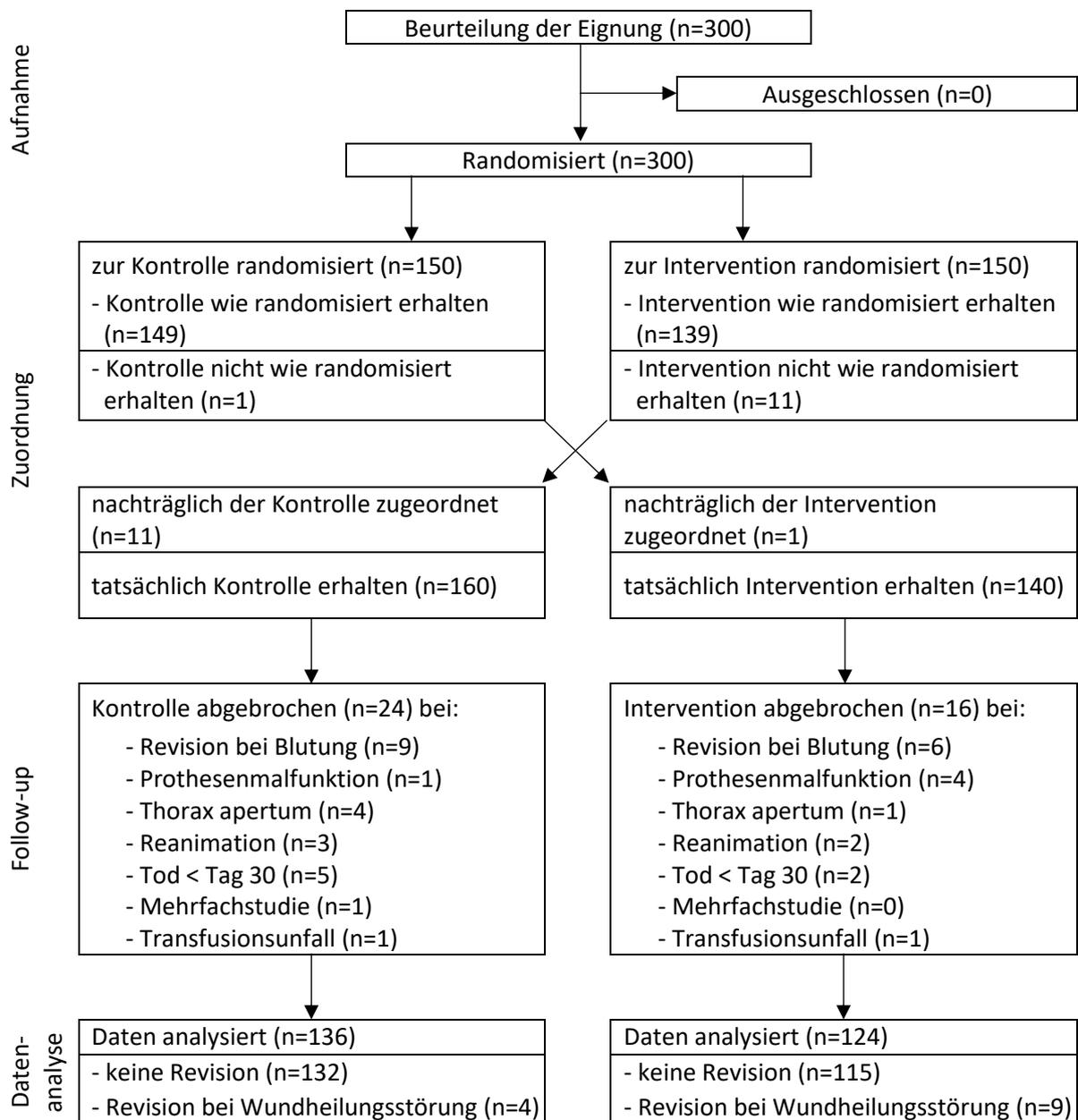
Die Studie umfasste initial 300 Probanden, die zu je 150 Patienten in Interventions- und Kontrollgruppe randomisiert wurden. Nach Abschluss der Studie zeigte sich, dass dieser zugeordnete Verfahrensmodus in 12 Fällen nicht eingehalten wurde. Trotz Zugehörigkeit zur Interventionsgruppe erfolgte bei 11 Probanden keine Anwendung des Verfahrens. Die Gründe waren die fehlende Blutentnahme präoperativ oder unterlassene Applikation beim Wundverschluss aus Zeitmangel bzw. Anweisung des Operateurs. In einem Studienfall erfolgte die Anwendung des Verfahrens trotz Kontrollgruppenzugehörigkeit des Patienten. Im Folgenden wurden diese Probanden in der Gruppe ihres tatsächlichen Verfahrensmodus ausgewertet, sodass die Kontrollgruppe 160- und die Interventionsgruppe 140 Probanden untersuchte.

Von der Auswertung der weiteren Studienverläufe wurden 40 Patienten (13,3 %) ausgeschlossen (Tabelle 11). Die Ursachen waren grundlegende Störungen der Integrität des Sternums durch erneute mechanische Beeinträchtigungen bei Revisionsoperationen, Reanimationen oder fehlendem Sternumverschluss. Weiterhin verstarben 7 Patienten vor Studienende auf Grund einer Pneumonie mit Sepsis, Nierenversagen oder low cardiac output-Syndrom. In einem Studienfall schied ein Patient aus, der außer dieser Studieneinwilligung an einer weiteren Studie zum Einfluss von Erythropoetin teilnahm. In einem weiteren Fall wurden zwei Patienten nach einem Transfusionszwischenfall ausgeschlossen (Verwechslung des PRP), der ohne körperliche Folgeschäden verlief.

**Tabelle 11 Ursachen des Studienabbruchs**

<u>Studieneinschluss</u>	Gesamt (n=300)	nGPS (n=160)	GPS (n=140)	
Ausschluss gesamt	40 (13,3 %)	24 (15,0 %)	16 (11,4 %)	
Revision bei Blutung	15 (5,0 %)	9 (5,6 %)	6 (4,3 %)	
Prothesenmalfunktion	5 (1,7 %)	1 (0,6 %)	4 (2,9 %)	
Thorax apertum	5 (1,7 %)	4 (2,5 %)	1 (0,7 %)	
Reanimation	5 (1,7 %)	3 (1,9 %)	2 (1,4 %)	
Tod < Tag 30 (s. Text)	7 (2,3 %)	5 (3,1 %)	2 (1,4 %)	
Mehrfachstudie	1 (0,3 %)	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)	
Transfusionsunfall	2 (0,7 %)	1 (0,6 %)	1 (0,7 %)	
Studienkollektiv	260	136	124	

Unter Berücksichtigung des Ausschlusses dieser Probanden ergibt sich ein auszuwertendes Studienkollektiv von 136 Kontroll- und 124 Interventionsgruppenprobanden (Abbildung 1).



**Abbildung 1 Studienverlauf in Anlehnung an CONSORT-Kriterien (Pittler et al. 2011)**

Die Nachuntersuchungen verliefen gemäß der Methodik an den Tagen drei, sechs und neun hausintern auf der Intensivstation bzw. der Bettenstation der Klinik für Thorax-, Herz-, Gefäßchirurgie. Im Verlauf entwickelten 13 Probanden eine Wundheilungsstörung, die eine operative Revision zwischen Tag neun und Tag 30 erforderte (Tabelle 16, S. 37). Mit Erreichen dieses Endpunktes (Revision bei Wundheilungsstörung) schieden diese Patienten für die Abschlussuntersuchung aus, sodass sich für den 30. Tag ein erhöhtes *missing data* ergibt. Die Nachuntersuchungen erfolgten durch die beteiligten Rehabilitationseinrichtungen und Hausärzte sowie das nachgeschaltete Aktenstudium und ermöglichten eine Rückläuferquote von 89,2 % (232/260) aller Probanden. Der definierte Untersuchungszeitpunkt am 30. postoperativen Tag lag in beiden Untersuchungsgruppen leicht verzögert am 31. Tag postoperativ ohne Gruppenunterschiede (Tabelle 12).

**Tabelle 12 Zeitpunkt der Abschlussdatenerhebung Tag 30**

Datenerhebung Tag 30		Gesamt (n=260)	nGPS (n=136)	GPS (n=124)	T-Test
mittlerer Unter- suchungstag	n (MD)	232 (28)	123 (13)	109 (15)	p=0,26
	MW ± SD	31,3 ± 4,4	31,6 ± 4,9	31,0 ± 3,8	
	Median	30,0	30,0	30,0	
	min-max	15,0 - 50,0	15,0 - 50,0	17,0 - 42,0	

### 3.2 Charakterisierung der Studiengruppen

Beide Studienkollektive zeigten eine homogene Verteilung hinsichtlich Alter, BMI, Vorerkrankungen und Karnofsky-Index (Tabelle 13, S. 35) sowie der präoperativen Laborwerte (Tabellen 26-29, S. 66-68). Auffällig war ein tendenziell geringerer Frauenanteil in der Interventionsgruppe (24,2 %) gegenüber der Kontrollgruppe (35,3 %). Der Anteil der Probanden mit positiver Raucheranamnese (aktive und Ex-Raucher) unterschied sich nicht, jedoch war die durchschnittliche Lebens-Nikotindosis in der Interventionsgruppe (27,6 py) signifikant geringer als in der Kontrollgruppe (37,6 py).

Tabelle 13 Charakterisierung der Studiengruppen

Gruppencharakteristik		Gesamt (n=260)	nGPS (n=136)	GPS (n=124)	Statistik
Alter	n (MD)	260	136	124	T-Test p=0,87
	MW $\pm$ SD	67,8 $\pm$ 9,3	67,7 $\pm$ 9,3	67,9 $\pm$ 9,5	
	Median	69,0	69,0	69,0	
	min-max	31,0 - 88,0	31,0 - 84,0	40,0 - 88,0	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	n (MD)	260	136	124	T-Test p=0,31
	MW $\pm$ SD	27,9 $\pm$ 4,4	28,1 $\pm$ 4,8	27,6 $\pm$ 4,1	
	Median	27,5	27,6	27,3	
	min-max	17,9 - 43,2	17,9 - 43,2	19,3 - 37,2	
Geschlecht	n (MD)	260	136	124	Chi-Quad. p=0,05
	Mann	182 (70,0 %)	88 (64,7 %)	94 (75,8 %)	
	Frau	78 (30,0 %)	48 (35,3 %)	30 (24,2 %)	
arterieller Hypertonus	n (MD)	258 (2)	135 (1)	123 (1)	Chi-Quad. p=0,35
	nein	28 (10,9 %)	17 (12,6 %)	11 (8,9 %)	
	ja	230 (89,1 %)	118 (87,4 %)	112 (91,1 %)	
Diabetes mellitus	n (MD)	260	136	124	Chi-Quad. p=0,30
	nein	182 (70,0 %)	99 (72,8 %)	83 (66,9 %)	
	ja	78 (30,0 %)	37 (27,2 %)	41 (33,1 %)	
COPD	n (MD)	260	136	124	Chi-Quad. p=0,92
	nein	209 (80,4 %)	109 (80,1 %)	100 (80,6 %)	
	ja	51 (19,6 %)	27 (19,9 %)	24 (19,4 %)	
Dialyse Patienten	n (MD)	260	136	124	Chi-Quad. p=0,18
	nein	258 (99,2 %)	134 (98,5 %)	124 (100 %)	
	ja	2 (0,8 %)	2 (1,5 %)	0 (0,0 %)	
Ejektionsfraktion	n (MD)	260	136	124	Chi-Quad. p=0,31
	> 35 %	227 (87,3 %)	116 (85,3 %)	111 (89,5 %)	
	< 35 %	33 (12,7 %)	20 (14,7 %)	13 (10,5 %)	
anamnestisch Nikotinkonsum	n (MD)	253 (7)	133 (3)	120 (4)	Chi-Quad. p=0,13
	nein	90 (35,6 %)	53 (39,8 %)	37 (30,8 %)	
	ja	163 (64,4 %)	80 (60,2 %)	83 (69,2 %)	
Lebens-Nikotindosis (py) Raucher	n (MD)	156 (7)	75 (5)	81 (2)	T-Test p=0,04
	MW $\pm$ SD	32,4 $\pm$ 30,0	37,6 $\pm$ 33,7	27,6 $\pm$ 25,3	
	Median	25,0	30,0	20,0	
	min-max	1,0 - 150,0	1,0 - 150,0	1,0 - 110,0	
Karnofsky-Index (%)	n (MD)	260	136	124	M-W-U p=0,16
	MW $\pm$ SD	76,7 $\pm$ 12,1	75,4 $\pm$ 13,6	78,2 $\pm$ 10,0	
	Median	80,0	80,0	80,0	
	min-max	20,0 - 100,0	20,0 - 100,0	50,0 - 100,0	

Die mehrheitlich durchgeführten Eingriffe (92,3 %) der Gesamtgruppe waren isolierte Bypass-Operationen, isolierte Klappenoperationen und Kombinationseingriffe aus Klappen- und Bypass-Operation. Andere Eingriffsarten (7,7 %) waren isolierte Myektomien, Myxomentfernungen, Vorhofseptumverschlüsse bzw. die Kombination aus Bypass-, Klappen- oder Carotiseingriffen (Tabelle 14, S. 36).

Die durchschnittlichen Operationszeiten aller Eingriffe betragen für die Schnitt-Naht-Zeit 251,5 min, die Herz-Lungen-Maschinen-Zeit 134,2 min und die Aortenklammzeit 83,8 min, ohne signifikante Gruppenunterschiede (Tabelle 15).

**Tabelle 14 Operationsarten**

Operationsarten	Gesamt (n=260)	nGPS (n=136)	GPS (n=124)	Chi-Quad
Bypass-Operation	148 (56,9 %)	84 (61,8 %)	64 (51,6 %)	p=0,10
Klappenoperation	48 (18,5 %)	20 (14,7 %)	28 (22,6 %)	p=0,10
Kombination Klappen- und Bypass-Operation	44 (16,9 %)	21 (15,4 %)	23 (18,6 %)	p=0,50
andere	20 (7,7 %)	11 (8,1 %)	9 (7,3 %)	p=0,80
Gesamt	260 (100 %)	136 (100 %)	124 (100 %)	

**Tabelle 15 Operationszeiten**

Operationszeiten (min)		Gesamt (n=260)	nGPS (n=136)	GPS (n=124)	T-Test
Schnitt-Naht-Zeit	n (MD)	260	136	124	p=0,31
	MW $\pm$ SD	251,5 $\pm$ 64,9	255,3 $\pm$ 66,8	247,2 $\pm$ 62,6	
	Median	243,5	246,0	240,0	
	min-max	96,0 - 529,0	96,0 - 529,0	96,0 - 505,0	
Herz-Lungen Maschinen-Zeit* <sup>1</sup>	n (MD)	251 (9)	130 (6)	121 (3)	p=0,90
	MW $\pm$ SD	134,2 $\pm$ 42,2	134,6 $\pm$ 41,5	133,9 $\pm$ 43,1	
	Median	130,0	129,0	130,0	
	min-max	37,0 - 326,0	37,0 - 244,0	49,0 - 326,0	
Aortenklamm-Zeit* <sup>2</sup>	n (MD)	250 (10)	129 (7)	121 (3)	p=0,24
	MW $\pm$ SD	83,8 $\pm$ 27,9	85,8 $\pm$ 29,5	81,7 $\pm$ 26,0	
	Median	78,0	81,0	76,0	
	min-max	24,0 - 194,0	24,0 - 194,0	31,0 - 168,0	

\*<sup>1</sup> 9 Eingriffe erfolgten ohne Herz-Lungen-Maschine

\*<sup>2</sup> 10 Eingriffe erfolgten ohne kardioplegischen Herzstillstand

### 3.3 Wundbefund und Sternumstabilität

Während des Studienzeitraums entwickelten 13 Patienten (5 %) eine Wundheilungsstörung, die zur Revision zwischen Tag neun und Tag 26 ( $15,6 \pm 5,6$  Tage) führte (Tabelle 16). Die tiefe sternale Wundheilungsstörung war die häufigste Revisionsursache mit einer Inzidenz von 3,5 %. Ein Unterschied der Revisionshäufigkeit zwischen den Gruppen lag nicht vor.

**Tabelle 16 Revisionsoperationen**

<u>Wundrevisionen</u>	Gesamt (n=260)	nGPS (n=136)	GPS (n=124)	Chi-Quad
keine Revision	247 (95,0 %)	132 (97,1 %)	115 (92,7 %)	p=0,11
Revisionen bei	13 (5,0 %)	4 (2,9 %)	9 (7,3 %)	
DSWI + Instabilität	9	2	7	
SSWI + Instabilität	1	1	0	
SSWI isoliert	1	0	1	
Instabilität isoliert	2	1	1	

Bei vergleichender Betrachtung der Wundqualitäten ansteigender Schweregrade (reizlos < gerötet, ödematös, serös, blutig < eitrig, nekrotisch, dehiszent) zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede an den Untersuchungstagen Tag 3 - 30 (Tabelle 17, S. 38). Auffällig war eine tendenzielle Häufung schwerwiegenderer Wundbefunde (eitrig, nekrotisch, dehiszent) innerhalb der Kontrollgruppe (4,8 %) gegenüber der Interventionsgruppe (0,9 %) am 30. postoperativen Tag. Nach dem 30. postoperativen Tag führten zwei dieser auffälligen Wundbefunde der Kontrollgruppe infolge einer DSWI + Instabilität an Tag 37 sowie einer SSWI an Tag 61 zur Revisionsoperation.

Im Hinblick auf die Stabilität des Sternums (stabil < crepitierend < instabil) ließen sich zu keinem Untersuchungszeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen beobachten (Tabelle 18, S. 38).

Tabelle 17 Wundbefund

Wundbefund		Gesamt (n=260)	nGPS (n=136)	GPS (n=124)	M-W-U
Tag 3	n (MD)	260	136	124	p=0,21
	0	221 (85,0 %)	112 (82,4 %)	109 (87,9 %)	
	1	39 (15,0 %)	24 (17,6 %)	15 (12,1 %)	
	2	0	0	0	
Tag 6	n (MD)	260	136	124	p=0,14
	0	210 (80,8 %)	105 (77,2 %)	105 (84,7 %)	
	1	49 (18,8 %)	31 (22,8 %)	18 (14,5 %)	
	2	1 (0,4 %)	0 (0,0 %)	1 (0,8 %)	
Tag 9	n (MD)	244 (16)	127 (9)	117 (7)	p=0,39
	0	186 (76,2 %)	94 (74,0 %)	92 (78,6 %)	
	1	55 (22,5 %)	31 (24,4 %)	24 (20,5 %)	
	2	3 (1,2 %)	2 (1,6 %)	1 (0,9 %)	
Tag 30	n (MD)	234 (26)	125 (11)	109 (15)	p=0,08
	0	221 (94,4 %)	115 (92,0 %)	106 (97,2 %)	
	1	6 (2,6 %)	4 (3,2 %)	2 (1,8 %)	
	2	7 (3,0 %)	6 (4,8 %)	1 (0,9 %)	

0 = reizlos; 1 = gerötet, ödematös, serös, blutig; 2 = eitrig, nekrotisch, dehiszent

Tabelle 18 Tastbefund des Sternums

Sternumstabilität		Gesamt (n=260)	nGPS (n=136)	GPS (n=124)	M-W-U
Tag 3	n (MD)	260	136	124	-
	0	260 (100 %)	136 (100 %)	124 (100 %)	
	1	0	0	0	
	2	0	0	0	
Tag 6	n (MD)	260	136	124	p=0,64
	0	249 (95,8 %)	131 (96,3 %)	118 (95,2 %)	
	1	10 (3,8 %)	5 (3,7 %)	5 (4,0 %)	
	2	1 (0,4 %)	0 (0,0 %)	1 (0,8 %)	
Tag 9	n (MD)	244 (16)	127 (9)	117 (7)	p=0,48
	0	228 (93,4 %)	120 (94,5 %)	108 (92,3 %)	
	1	14 (5,7 %)	7 (5,5 %)	7 (6,0 %)	
	2	2 (0,8 %)	0 (0,0 %)	2 (1,7 %)	
Tag 30	n (MD)	233 (26)	124 (12)	109 (15)	p=0,91
	0	229 (98,3 %)	122 (98,4 %)	107 (98,2 %)	
	1	1 (0,4 %)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	
	2	3 (1,3 %)	2 (1,6 %)	1 (0,9 %)	

0 = stabil; 1 = crepitierend; 2 = instabil

### 3.4 Blutverlust und Transfusionsbedarf

Die Analyse des perioperativen Blutverlustes zeigte keine signifikanten Gruppenunterschiede bei einem durchschnittlichen Gesamtblutverlust von 1169,1 ml ( $\pm 1058,5$  ml) pro Studienpatient (Tabelle 19).

**Tabelle 19 Blutverlust**

<u>Blutverlust (ml)</u>		Gesamt (n=260)	nGPS (n=136)	GPS (n=124)	T-Test
perioperativ	n (MD)	249 (11)	130 (6)	119 (5)	p=0,74
	MW $\pm$ SD	1169,1 $\pm$ 1058,5	1190,3 $\pm$ 1073,0	1146,0 $\pm$ 1046,5	
	Median	800,0	830,0	740,0	
	min-max	60,0 - 5600,0	95,0 - 5600,0	60,0 - 5000,0	

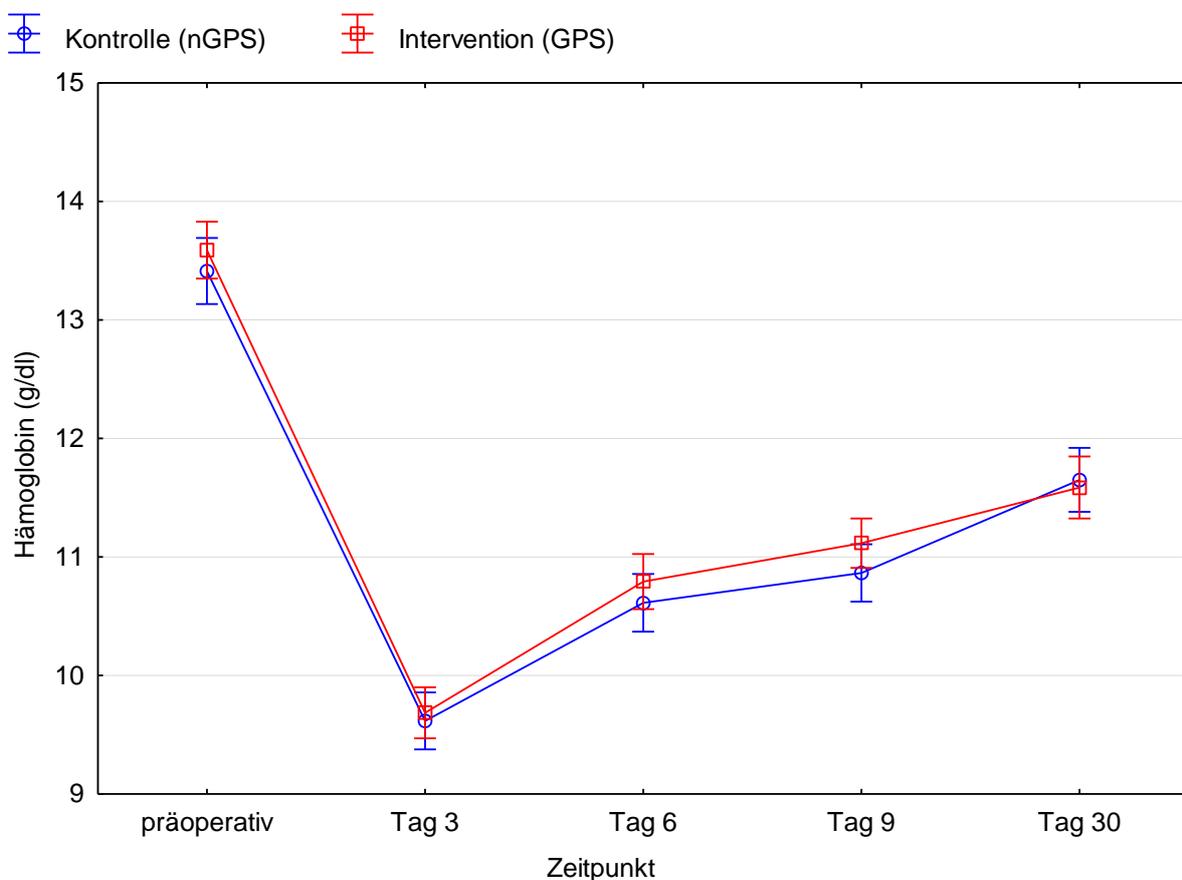
In der Auswertung der verabreichten Blutprodukte zeigte sich, dass insgesamt 193 von 260 Probanden (74,2 %) Erythrozytentransfusionen benötigten. Die durchschnittliche Transfusionsmenge unterschied sich nicht zwischen den Untersuchungsgruppen. Lediglich intraoperativ zeigte sich ein tendenziell höherer Verbrauch in der Kontrollgruppe (Tabelle 20).

**Tabelle 20 Erythrozytentransfusionen**

<u>Erythrozyten- transfusionen (Stück)</u>		Gesamt (n=260)	nGPS (n=136)	GPS (n=124)	T-Test
Gesamt	n (MD)	193	102	91	p=0,26
	MW $\pm$ SD	5,3 $\pm$ 3,7	5,6 $\pm$ 3,9	5,0 $\pm$ 3,4	
	Median	4,0	5,0	4,0	
	min-max	1,0 - 30,0	1,0 - 30,0	1,0 - 16,0	
intraoperativ	n (MD)	161	87	74	p=0,09
	MW $\pm$ SD	3,3 $\pm$ 1,6	3,5 $\pm$ 1,5	3,1 $\pm$ 1,6	
	Median	3,0	3,0	2,0	
	min-max	1,0 - 9,0	1,0 - 8,0	1,0 - 9,0	
postoperativ	n (MD)	118	66	52	p=0,57
	MW $\pm$ SD	4,1 $\pm$ 3,2	3,9 $\pm$ 3,4	4,3 $\pm$ 2,9	
	Median	3,5	3,0	4,0	
	min-max	1,0 - 25,0	1,0 - 25,0	1,0 - 16,0	

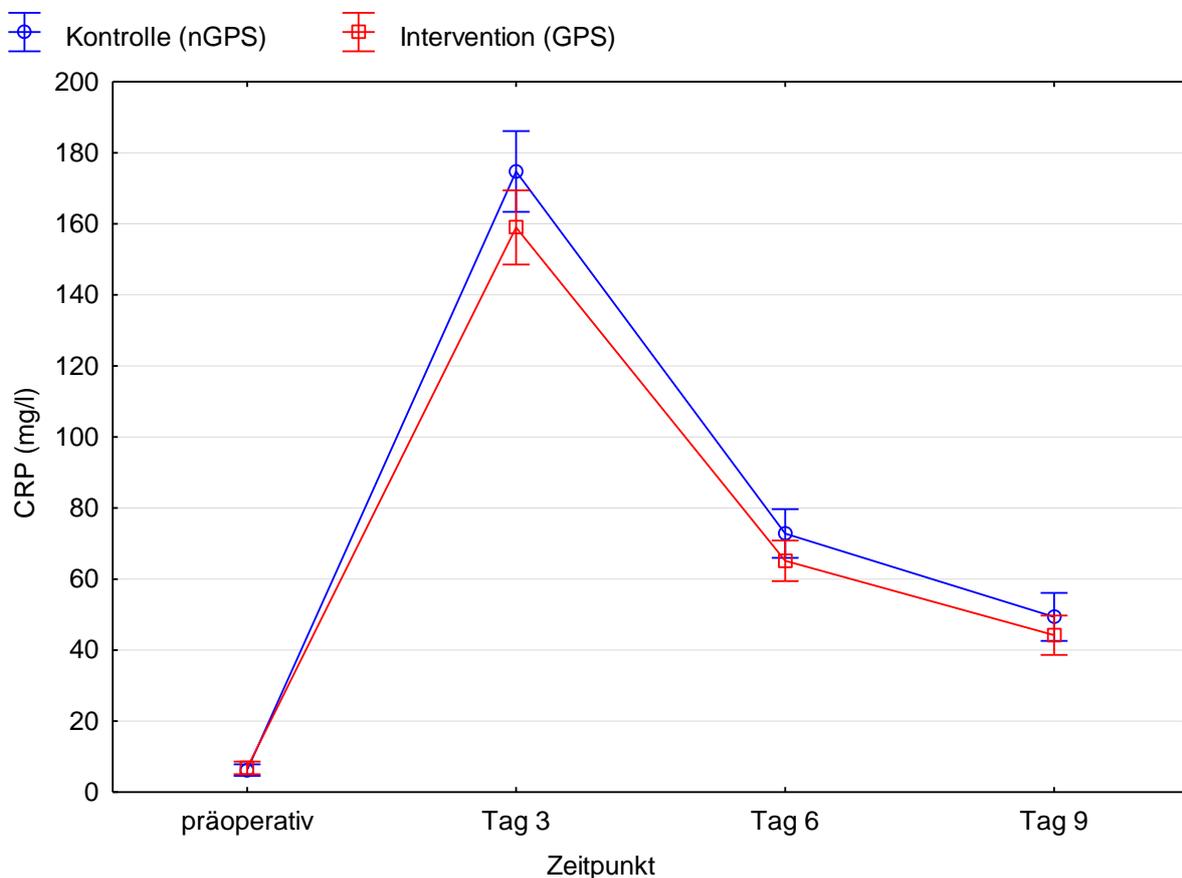
### 3.5 Laborwerte

Als Indikatoren der postoperativen Regeneration und Inflammation wurden die Laborparameter Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten und CRP auf Gruppendifferenzen und unterschiedliche Entwicklungen im zeitlichen Verlauf überprüft. Bei vergleichbaren Ausgangswerten konnte weder eine ANOVA-Analyse noch der direkte Vergleich der einzelnen Untersuchungstage einen Gruppeneffekt für die Laborparameter Hämoglobin, Leukozyten und Thrombozyten nachweisen. Der signifikante Zeiteffekt der ANOVA-Analyse bestätigte lediglich Laborveränderungen im zeitlichen Verlauf, die am ehesten auf die Operation und anschließende Regenerationsleistung zurückzuführen waren. Eine Interaktion zwischen Studiengruppe und dem zeitlichen Verlauf konnte nicht nachgewiesen werden (Tabellen 26-29, S. 66-68). Exemplarisch veranschaulicht Abbildung 2 die annähernd identische Entwicklung der Hämoglobinkonzentration der Untersuchungsgruppen im zeitlichen Verlauf.



**Abbildung 2 Hämoglobinkonzentration im zeitlichen Verlauf**

In der Analyse der postoperativen CRP-Werte zeigte der direkte Gruppenvergleich einen signifikant geringeren CRP-Wert ( $p=0,04$ ) der Interventionsgruppe ( $159,0 \pm 57,3$  mg/l) gegenüber der Kontrollgruppe ( $174,7 \pm 66,0$  mg/l) am dritten postoperativen Tag. Dieser Effekt reduzierte sich im Verlauf der weiteren Beobachtungen und konnte am Tag neun der Untersuchung nicht mehr nachgewiesen werden (Abbildung 3). Die nachgeschaltete ANOVA-Analyse konnte diesen Gruppeneffekt nicht bestätigen und ebenfalls keine Interaktion zwischen Gruppen- und Zeiteffekt nachweisen. Der isolierte Zeiteffekt ( $p < 0,001$ ) ohne weitere Begleiteffekte ist am wahrscheinlichsten auf das initiale Operationstrauma und die anschließende Regeneration zurückzuführen (Tabelle 29, S. 68).



**Abbildung 3 CRP-Wert im zeitlichen Verlauf**

### 3.6 Schmerz

Die Auswertung des postoperativen Ruhe- und Aktivitätsschmerzes (z. B. Husten, Bewegung) im Sternalbereich konnte keinen signifikanten Gruppeneffekt bei insgesamt geringem Schmerzerleben zeigen (Tabellen 30-31, S. 68-69). Abbildung 4 veranschaulicht den zeitlichen Verlauf der Schmerzentwicklung beider Untersuchungsgruppen (Schmerzangaben anhand visueller Analogskala; Abbildung 9, S. 75).

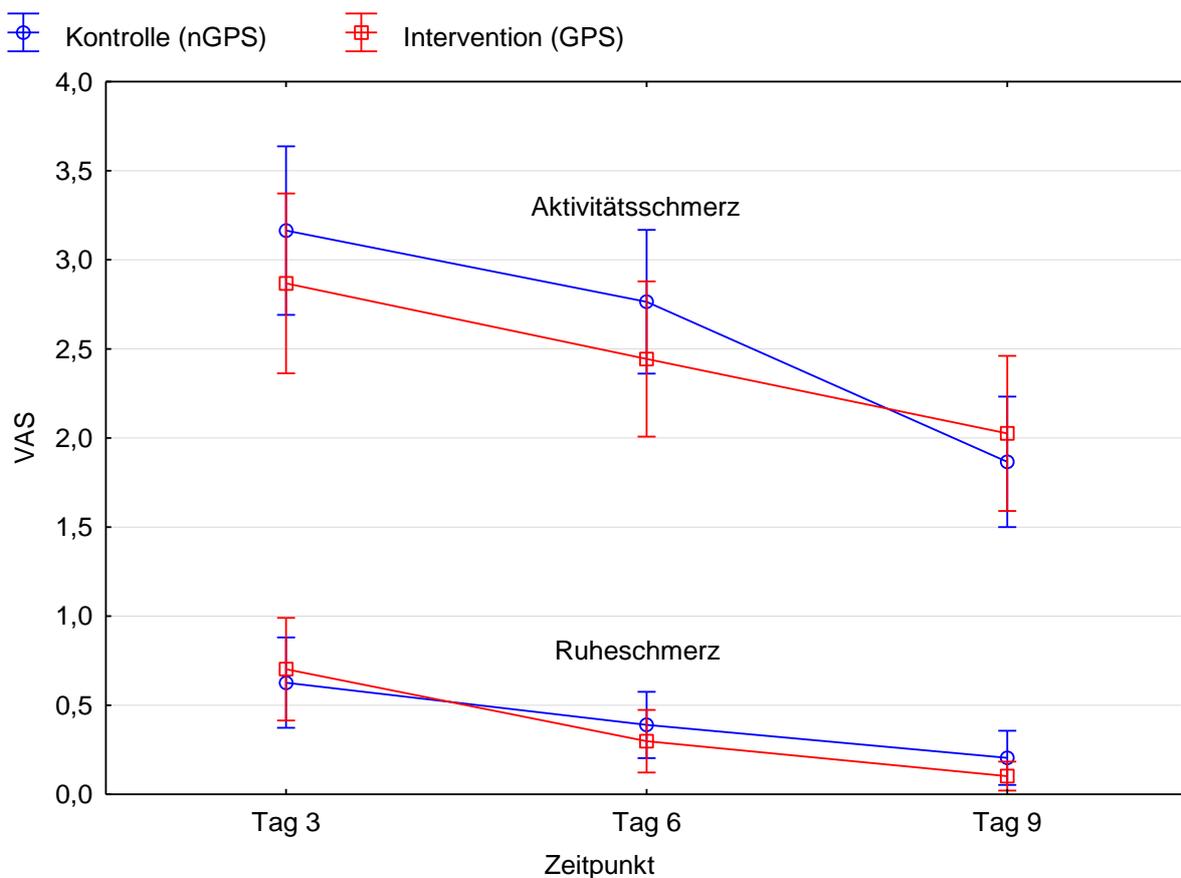


Abbildung 4 postoperatives Schmerzverhalten im Verlauf

### 3.7 Aktivitätsparameter

In der Datenauswertung der postoperativen Aktivitätsparameter untersuchten wir den Grad der Selbstständigkeit der Patienten anhand der maximal erreichbaren Gehstrecke sowie den Grad der Unterstützung beim Ankleiden, der Körperpflege, der Ernährung und dem Toilettengang an den jeweiligen Untersuchungstagen drei, sechs und neun.

Zusammenfassend ließen sich für keines der Untersuchungsmerkmale signifikante Gruppenunterschiede feststellen, die eine beschleunigte Rückkehr zur Selbstständigkeit und Teilhabe am Alltag belegen konnten (Tabellen 21-22 sowie Tabellen 32-34, S. 69-70).

Diskrete Trends hingegen zeigte die Untersuchung der postoperativen Gehstrecke mit einer tendenziell früheren Bewältigung weiterer Distanzen der Interventionsgruppe an Tag neun ( $p=0,08$ ). Eine freie Gehstrecke außerhalb der Stationsebene konnte bereits von 33,3 % der Interventions- gegenüber 23,6 % der Kontrollgruppenpatienten bewältigt werden (Tabelle 21).

**Tabelle 21 maximale Gehstrecke**

Gehstrecke		Gesamt (n=260)	nGPS (n=136)	GPS (n=124)	M-W-U
Tag 3	n (MD)	246 (14)	130 (6)	116 (8)	p=0,12
	0	147 (59,8 %)	84 (64,6 %)	63 (54,3 %)	
	1	81 (32,9 %)	37 (28,5 %)	44 (37,9 %)	
	2	16 (6,5 %)	8 (6,2 %)	8 (6,9 %)	
	3	2 (0,8 %)	1 (0,8 %)	1 (0,9 %)	
Tag 6	n (MD)	259 (1)	135 (1)	124	p=0,40
	0	57 (22,0 %)	33 (24,4 %)	24 (19,5 %)	
	1	61 (23,6 %)	33 (24,4 %)	28 (22,6 %)	
	2	87 (33,6 %)	40 (29,6 %)	47 (37,9 %)	
	3	30 (11,6 %)	17 (12,6 %)	13 (10,5 %)	
Tag 9	n (MD)	244 (16)	127 (9)	117 (7)	p=0,08
	0	23 (9,4 %)	14 (11,0 %)	9 (7,7 %)	
	1	31 (12,7 %)	17 (13,4 %)	14 (12,0 %)	
	2	89 (36,5 %)	50 (39,4 %)	39 (33,3 %)	
	3	32 (13,1 %)	16 (12,6 %)	16 (13,7 %)	
	4	69 (28,3 %)	30 (23,6 %)	39 (33,3 %)	

0 = keine Gehstrecke; 1 = Zimmer; 2 = Flur; 3 = Krankenhausebene; 4 = freie Gehstrecke

Ein weiterer Trend hinsichtlich geringerer Unterstützung beim Ankleiden konnte isoliert an Tag sechs beobachtet werden. Selbstständiges Ankleiden war bei 67,7 % der Interventions- gegenüber 56,6 % der Kontrollgruppenpatienten bereits möglich ( $p=0,09$ ) (Tabelle 22). Diese Beobachtung konnte für den folgenden Untersuchungstag neun nicht mehr nachgewiesen werden.

**Tabelle 22 Selbstständigkeit beim Ankleiden**

Ankleiden		Gesamt (n=260)	nGPS (n=136)	GPS (n=124)	M-W-U
Tag 3	n (MD)	260	136	124	p=0,68
	0	168 (64,6 %)	89 (65,4 %)	79 (63,7 %)	
	1	52 (20,0 %)	28 (20,6 %)	24 (19,4 %)	
	2	40 (15,4 %)	19 (14,0 %)	21 (16,9 %)	
Tag 6	n (MD)	260	136	124	p=0,09
	0	55 (21,2 %)	32 (23,5 %)	23 (18,6 %)	
	1	44 (16,9 %)	27 (19,9 %)	17 (13,7 %)	
	2	161 (61,9 %)	77 (56,6 %)	84 (67,7 %)	
Tag 9	n (MD)	244 (16)	127 (9)	117 (7)	p=0,46
	0	27 (11,1 %)	16 (12,6 %)	11 (9,4 %)	
	1	17 (7,0 %)	9 (7,1 %)	8 (6,8 %)	
	2	200 (82,0 %)	102 (80,3 %)	98 (83,8 %)	

0 = durch Pflegepersonal; 1 = mit Unterstützung; 2 = selbstständig

Hinsichtlich der Selbstständigkeit bei der Körperpflege, der Nahrungsaufnahme und dem Toilettengang ließen sich keine Trends feststellen (Tabellen 32-34, S. 69-70).

### 3.8 Karnofsky-Index

Bei vergleichbaren präoperativen Ausgangswerten lag der postoperative Gesamtdurchschnittswert des Indexes bei 78,1 %, wobei die Interventions- (80,0 %) den Kontrollgruppenpatienten (76,4 %) tendenziell überlegen waren ( $p=0,07$ ) (Tabelle 23).

**Tabelle 23 Vergleich Karnofsky-Index präoperativ und postoperativ**

Karnofsky-Index (%)		Gesamt (n=260)	nGPS (n=136)	GPS (n=124)	M-W-U
präoperativ	n (MD)	260	136	124	p=0,16
	MW $\pm$ SD	76,7 $\pm$ 12,1	75,4 $\pm$ 13,6	78,2 $\pm$ 10,0	
	Median	80,0	80,0	80,0	
	min-max	20,0 - 100,0	20,0 - 100,0	50,0 - 100,0	
postoperativ (Tag 30)	n (MD)	221 (39)	117 (19)	104 (20)	p=0,07
	MW $\pm$ SD	78,1 $\pm$ 15,1	76,4 $\pm$ 15,0	80,0 $\pm$ 15,0	
	Median	80,0	80,0	80,0	
	min-max	20,0 - 100,0	20,0 - 100,0	20,0 - 100,0	

### 3.9 Aufenthaltsdauer

Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer aller Probanden betrug 16,2 Tage ohne signifikante Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen (Tabelle 35, S. 71).

Bei ausschließlicher Betrachtung der Patienten ohne revisionspflichtige Wundheilungsstörung ergab sich eine Gesamtaufenthaltsdauer von 14,3 Tagen mit identischer Liegedauer für beide Studiengruppen.

Bei ausschließlicher Betrachtung der Revisionspatienten mit Wundheilungsstörung zeigte sich eine deutliche Verlängerung der Liegedauer auf durchschnittlich 52 Tage. Die verschiedene mittlere Liegezeit der Kontroll- (70 Tage) gegenüber der Interventionsgruppe (44 Tage) wies keine statistische Signifikanz auf und ist am ehesten durch erhebliche interindividuelle Schwankungen innerhalb der Gruppen zu erklären (Min/Max<sub>Kontrolle</sub>: 25/172 gegenüber Min/Max<sub>Intervention</sub>: 18/80).

### 3.10 Prognosemodell einer Revisionsoperation

Zur Entwicklung eines Vorhersagemodells für Revisionsoperationen infolge Wundheilungsstörungen erfolgte eine retrospektive Analyse der Patienten mit Revisionsoperation (n=13) gegenüber den Patienten ohne Revision (n=247). Hierfür wurden alle Studienpatienten unabhängig von der ursprünglichen Studiengruppenzugehörigkeit (nGPS/GPS) berücksichtigt, weil ein Einfluss des thrombozytenreichen Plasmas auf die Wundrevision (Kapitel 3.3, S. 37) nicht gezeigt werden konnte. Im perioperativen Vergleich konnten hinsichtlich Alter, Geschlecht, Hypertonus, Diabetes mellitus, COPD, Dialyse, Ejektionsfraktion, Rauchverhalten, Operationsart und –zeiten keine Gruppendifferenzen gezeigt werden. Einzig der BMI zeigte sich in der Revisionsgruppe gegenüber der Nicht-Revisionsgruppe signifikant erhöht ( $32,5 \pm 3,4$  versus  $27,6 \pm 4,4$ ;  $p < 0,001$ ) (Tabellen 36-38, S. 72-73).

Alle beobachteten Revisionsoperationen des Studienkollektivs ereigneten sich zwischen Tag neun und Tag 26 ( $15,6 \pm 5,6$  Tage), sodass im Folgenden die klinischen und laborchemischen Befunde des letzten Untersuchungstages vor Revision (Tag 9) ausgewertet wurden. Im Gegensatz zu den vorhergehenden Betrachtungen des Wundbefundes und der Sternumstabilität erfolgte in dieser Analyse eine zusammenfassende Betrachtung der höhergradigen Wundauffälligkeiten bzw. Instabilitäten, sodass zwischen reizlos versus nicht reizlos bzw. stabil versus nicht stabil unterschieden wurde. Dabei zeigten die klinischen Untersuchungen der Wunde sowie der Sternumstabilität signifikant auffälligere Befunde innerhalb der Revisionsgruppe. Weiterhin war die durchschnittliche Hämoglobinkonzentration am neunten postoperativen Tag signifikant geringer in der Revisionsgruppe als in der Nicht-Revisionsgruppe (10,1 g/dl versus 11,0 g/dl). Die durchschnittliche Leukozytenkonzentration zeigte in der Revisionsgruppe signifikant höhere Werte als in der Nicht-Revisionsgruppe (14,0 tsd/ $\mu$ l versus 10,3 tsd/ $\mu$ l) (Tabelle 24, S. 47).

Zur weiteren Untersuchung dieser Beobachtungen hinsichtlich eines Zusammenhanges und möglichen Vorhersage der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Revisionsoperation in der Folgezeit des neunten postoperativen Tages wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Die unabhängigen Variablen waren der präoperative BMI, der Wundbefund (0=reizlos; 1=gerötet, ödematös, serös, blutig, eitrig, nekrotisch, dehiszent) und die Sternumstabilität (0=stabil; 1=crepitierend, instabil) sowie die Laborparameter Hämoglobin, Leukozyten und CRP am neunten postoperativen Tag (Tabellen 24-25, S. 47).

**Tabelle 24 Vergleich klinischer Parameter Nicht-Revision vs. Revision Tag 9**

Befunde Tag 9		Gesamt (n=260)	Keine Revision (n=247)	Revision (n=13)	Statistik
Wundbefund	n (MD)	244 (16)	231 (16)	13	Chi-Quad. p<0,01
	0	186 (76,2 %)	181 (78,4 %)	5 (38,5 %)	
	1	58 (23,8 %)	50 (21,6 %)	8 (61,5 %)	
Sternum- stabilität	n (MD)	244 (16)	231 (16)	13	Chi-Quad. p<0,01
	0	228 (93,4 %)	223 (96,5 %)	5 (38,5 %)	
	1	16 (6,6 %)	8 (3,5 %)	8 (61,5 %)	
Hämoglobin (g/dl)	n (MD)	242 (18)	229 (18)	13	T-Test p<0,01
	MW ± SD	11,0 ± 1,3	11,0 ± 1,3	10,1 ± 1,1	
	Median	10,9	11,0	9,8	
	min-max	7,3 - 14,6	7,3 - 14,6	8,8 - 12,2	
Leukozyten (tsd/μl)	n (MD)	242 (18)	229 (18)	13	T-Test p<0,01
	MW ± SD	10,5 ± 3,3	10,3 ± 3,1	14,0 ± 4,3	
	Median	9,8	9,7	14,3	
	min-max	4,7 - 26,5	4,7 - 26,5	6,7 - 23,3	
CRP (mg/l)	n (MD)	243 (17)	230 (17)	13	T-Test p=0,09
	MW ± SD	46,9 ± 34,7	45,5 ± 33,3	71,4 ± 50,3	
	Median	36,0	35,8	82,3	
	min-max	0,4 - 198,7	0,4 - 198,7	5,0 - 158,8	

Wundbefund: 0 = reizlos; 1 = gerötet, ödematös, serös, blutig, eitrig, nekrotisch, dehiszent

Sternumstabilität: 0 = stabil; 1 = crepitierend, instabil

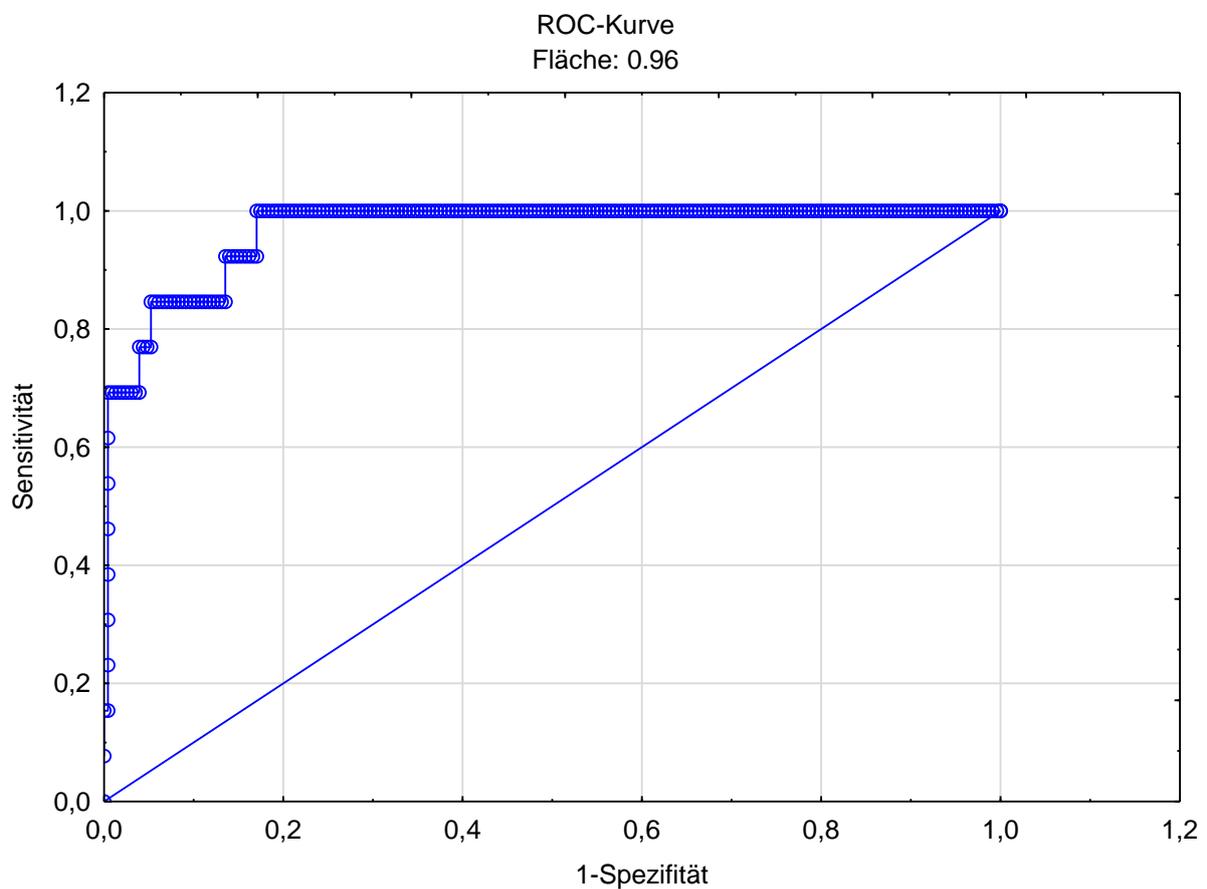
**Tabelle 25 modellierte Wahrscheinlichkeit für Revision**

Effekt	Koeffizient	Odds ratio	Confidenz- Intervall	Statistik
Konstante	-2,455			
BMI	0,198	1,219	1,011-1,469	p=0,038
Wundbefund	-0,672	0,261	0,046-1,475	p=0,128
Stabilität	-1,744	0,031	0,005-0,179	p<0,001
Hämoglobin	-0,859	0,424	0,204-0,880	p=0,021
Leukozyten	0,246	1,279	1,067-1,534	p=0,008
CRP	0,009	1,009	0,989-1,028	p=0,394

Die Regressionsanalyse zeigte für die Variablen BMI, Sternumstabilität, Hämoglobin und Leukozyten einen signifikanten Einfluss, der weiterführend durch die Quotenverhältnisse (Odds Ratio) beschrieben wurde. Hierbei zeigte sich, dass die Sternumstabilität (OR=0,031) und das Hämoglobin (OR=0,424) einen Schutzfaktor sowie der BMI (OR=1,219) und die Leukozyten (OR=1,279) einen Risikofaktor für die Entwicklung einer revisionspflichtigen Wundheilungsstörung darstellten. In Kombination mit Tabelle 24 bedeutet das, dass ein stabiles Sternum gegenüber einem crepitierenden oder instabilen Sternum an Tag neun einen

protektiven Einfluss besaß. Des Weiteren reduzierte ein hoher Hämoglobinwert an Tag neun das Risiko für das Auftreten einer Revisionsoperation, wohingegen ein hoher Leukozyten- und BMI-Wert das Risiko für eine Revisionsoperation erhöhten. Die Parameter Wundbefund und CRP hatten keinen relevanten Einfluss auf das Modell.

Bei Anwendung des beschriebenen Modells am Studienkollektiv hinsichtlich der Vorhersage von Revisionsoperationen ergaben sich eine Sensitivität von 53,8 % und Spezifität von 99,6 %. Weiterhin erfolgte die Erstellung der ROC-Kurve des Modells (Abbildung 5) anhand der ermittelten Sensitivität und Spezifität aller Grenzwerte des Datensatzes. Als Maß der Güte des diagnostischen Verfahrens wurde die Fläche unter der Kurve (AUC) mit 0,96 bestimmt.



**Abbildung 5 ROC-Kurve des Prognosemodells**

## 4 Diskussion

### 4.1 Charakterisierung der Studiengruppen

Die Auswertung der Zusammensetzung der Studienkollektive zeigte eine weitestgehend homogene Gruppenverteilung, sodass ein ausgewogener Randomisierungsmodus anzunehmen ist.

Eine Ausnahme war ein signifikant höherer Nikotinkonsum in *pack years* der Kontrollgruppe. Zur Bedeutung des Nikotinkonsums hinsichtlich postoperativer sternaler Wundheilungsstörungen zeigten die Untersuchungen von Diez et al. 2007 und Salehi Omran et al. 2007, dass aktives Rauchen keinen Risikofaktor darstellt. Risnes et al. 2010 kamen zur gleichen Einschätzung für „Rauchen in der Vorgeschichte“, sodass in der vorliegenden Untersuchung nicht zwischen aktiven und Ex-Rauchern differenziert wurde. Dementgegen identifizierten die Arbeiten von Steingrimsson et al. 2008 „Rauchen in der Vorgeschichte“ bzw. Ridderstolpe et al. 2001 aktives Rauchen (< einem Monat) als präoperativen Risikofaktor für die Entwicklung einer tiefen sternalen Wundheilungsstörung bzw. Mediastinitis. In Anbetracht der inhomogenen Datenlage zur Bedeutung des Rauchens/Ex-Rauchens wurde die vorliegende geringgradige Gruppeninhomogenität akzeptiert. Ebenso ist ein Einfluss der Nikotindosis auf das Gesamtergebnis der Studie in Anbetracht vergleichbarer Häufigkeiten von Revisionsoperationen in beiden Untersuchungsgruppen unwahrscheinlich.

Weiterhin auffällig war ein größerer Frauenanteil der Kontrollgruppe (35,3 %) gegenüber der Interventionsgruppe (24,2 %). Eine Wertung dieser ungleichen Geschlechterverteilung als Risikofaktor für sternale Wundheilungsstörung wurde in Anbetracht der heterogenen Studienlage nicht vorgenommen. Während einige Autoren das männliche Geschlecht als Risikofaktor für die Entwicklung einer sternalen Wundheilungsstörung ansehen (Okonta et al. 2011; Risnes et al. 2010), werten andere Autoren in ihren Untersuchungen das weibliche Geschlecht als Risikofaktor (Salehi Omran et al. 2007). Wiederum andere Studien konnten keinen Einfluss des Geschlechts auf die Entwicklung einer sternalen Wundheilungsstörung zeigen (Matros et al. 2010; Diez et al. 2007; Lepelletier et al. 2005; Ridderstolpe et al. 2001).

## 4.2 Wundheilung

In der vorliegenden prospektiven Untersuchung konnte keine Reduktion der Revisionsoperationen auf Grund von Wundheilungsstörungen oder die qualitative Verbesserung der Wundheilung durch die Anwendung des GPS®-Verfahrens gezeigt werden.

Ausgangspunkt für diese Studie waren die Untersuchungen von Khalafi et al. 2008 und Trowbridge et al. 2005, die in großen retrospektiven Untersuchungen signifikante Reduktionen oberflächlicher und tiefer sternaler Wundheilungsstörungen zeigen konnten. Khalafi et al. 2008 untersuchten die Anwendung des GPS®-Verfahrens an 571 Probanden im Vergleich zu 557 Patienten einer Kontrollgruppe. Neben dem retrospektiven Studiendesign limitieren insbesondere die Zusammensetzungen der Studienkollektive die Aussagekraft der Ergebnisse. Trowbridge et al. 2005 verglichen die Anwendung eines „Plättchengels“ an 382 Probanden gegenüber 948 Patienten einer Kontroll- sowie 929 Patienten einer historischen Kontrollgruppe. Hierbei zeigten sie signifikant geringere Inzidenzen oberflächlicher (0,3 % Interventions- versus 1,8 % Kontrollgruppe) und tiefer sternaler Wundheilungsstörungen (0,0 % Interventions- versus 1,5 % Kontrollgruppe) in der Interventionsgruppe. Neben dem retrospektiven Studiendesign ist insbesondere der Einsatz von drei verschiedenen PRP-Herstellungsverfahren kritisch zu bewerten. In 70 % der Patienten wurde das „Plättchengel“ durch ein kommerzielles Autotransfusionssystem und in den übrigen Fällen durch zwei weitere unterschiedliche Verfahren erzeugt. Eine gesonderte Auswertung der Ergebnisse hinsichtlich des angewandten Verfahrens erfolgte nicht.

Mit Fertigstellung dieser Arbeit erschienen zwei weitere bemerkenswerte Untersuchungen mit den bisher größten Studienkollektiven ihrer Art (Serraino et al. 2015 n=1093 und Patel et al. 2016 n=2000). Beide Arbeiten zeigten einen Wirkeffekt des PRP bei herzchirurgischer Anwendung mit signifikanter Reduktion oberflächlicher und tiefer sternaler Wundheilungsstörungen. Serraino et al. 2015 beschrieben eine Senkung der Inzidenz für DSWI (1,5 % → 0,2 %) und SSWI (2,8 % → 0,5 %) unter Nutzung des Regen PRP-Systems (L-PRP gemäß Dohan Ehrenfest et al. 2014 / 2009). Patel et al. 2016 berichteten über ein Rückgang der Infektionen für DSWI (2,0 % → 0,6 %) und SSWI (8,0 % → 2,0 %) unter Nutzung des Magellan®-Systems (L-PRP gemäß Dohan Ehrenfest et al. 2009). Weiterhin zeigten Patel et al. 2016 einen Rückgang der Rate an stationären Wiederaufnahmen (4,0 % → 0,8 %) sowie eine signifikante Kostensenkung für die Behandlung tiefer und oberflächlicher

Wundheilungsstörungen. Trotz dieser bemerkenswerten Ergebnisse muss das Studiendesign beider Untersuchungen kritisch betrachtet werden. Beide Untersuchungen führten eine prospektive Datenerhebung mit retrospektiver Analyse durch. Eine Randomisierung erfolgte nicht. Stattdessen wurden zunächst alle Kontrollgruppenpatienten während eines ersten Studienabschnittes gemäß dem geltenden Standardverfahren behandelt (Serraino et al. 2015 n=671 von 2007 – 2010 und Patel et al. 2016 n=1000 von 2005 – 2009). Anschließend erfolgte in einem zweiten Zeitfenster die Behandlung aller Patienten inklusive Intervention mit PRP (Serraino et al. 2015 n=422 von 2010 – 2012 und Patel et al. 2016 n=1000 von 2009 – 2013). Auf Grund dieses zeitlichen Versatzes der Behandlung der Studiengruppen um teilweise mehrere Jahre können die Ergebnisse deshalb nur bedingt übertragen werden. Weiterentwicklungen des regulären Operationsablaufes einschließlich der Anschlussbehandlungen, Lernkurven der Operateure sowie eine ungerichtete Selektion der Patienten (Bias) haben Einflüsse auf den Studienaussgang im Vergleich zu prospektiv randomisierten Untersuchungen. Tabelle 4 (S. 17) gibt einen Überblick der Inzidenz sternaler Wundheilungsstörungen anhand von Literaturangaben der vergangenen 25 Jahre. Beispielfhaft beschrieben Matros et al. 2010 eine Halbierung der Inzidenz für DSWI in der Zeit von 1992 – 2001 (1,57 %) auf 2002 – 2006 (0,88 %).

Klinisch prospektiv - randomisierte Untersuchungen zum Einfluss eines PRP bei herzchirurgischer Anwendung liegen nur für kleine Studienkollektive vor (Litmathe et al. 2009, Philipp 2008, Vang et al. 2007, Englert et al. 2005, Döll 2000). Die vorliegende Arbeit untersuchte somit das größte Patientenkollektiv seiner Art. Litmathe et al. 2009 und Philipp 2008 konnten bei herzchirurgischen Hochrisiko-Patienten keinen signifikanten Effekt des PRP (Magellan®-System; L-PRP gemäß Dohan Ehrenfest et al. 2009) hinsichtlich der Reduktion von Wundheilungsstörungen (Sternum- und Saphenektomiewunde), Blutverlust, Intensiv-aufenthalt oder Schmerzempfinden nachweisen. Vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich fehlender Beeinflussung der Revisionsraten einer Subgruppe (n=196) von Hochrisikopatienten des vorliegenden Studienkollektivs wurden bereits durch Bury 2015 und Dörge et al. 2013 beschrieben.

Eine weitere prospektiv - randomisierte Untersuchung von Döll 2000 separierte durch Zentrifugation PRP, dessen Blut durch hypervolämische Hämodilution gewonnen wurde. Die Anwendung dieses PRP in 27 Fällen konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe (Retransfusion des Vollblutes n=34 bzw. Retransfusion der getrennten Blutfraktionen n=35) keine signifikante

Reduktion postoperativer Sternuminfektionen, Revisionsraten oder Nachblutungen zeigen. Allenfalls ein tendenziell geringerer Blutverlust und geringer Transfusionsbedarf innerhalb der Interventionsgruppe waren zu beobachten. Diese Ergebnisse sind in Teilen vergleichbar mit der vorliegenden Arbeit, insbesondere im Hinblick auf die Wundheilungsstörungen und Nachblutungen. Bemerkenswert ist, dass sich die beobachteten Wundheilungsstörungen bei Döll 2000 (n=2) ausschließlich in der PRP-Gruppe ereigneten. Vergleichbare Beobachtungen einer tendenziellen Häufung des Auftretens von Wundinfektionen innerhalb der Interventionsgruppe (n=9) sind auch in der vorliegenden Studie festzustellen (Kontrolle n=4). Trotz der Limitation der geringen Studiengröße sowie eines eingeschränkten Nachbeobachtungsintervalls muss die Möglichkeit einer potentiellen Gefährdung durch z. B. etwaige Keimkontamination oder immunologische Mechanismen während der Blutentnahme, PRP-Herstellung oder Lagerung in Erwägung gezogen werden. Angaben der Literatur zu bakteriellen Kontaminationen eines PRP liegen nicht vor. Somit sollten trotz strenger Prüfungen der kommerziellen PRP-Herstellungsverfahren zukünftig mikrobiologische Untersuchung der PRP-Erzeugnisse (z. B. als Stichprobe) erfolgen.

Die Limitation vieler prospektiver Studien besteht vor allem in einer zu geringen Gruppengröße, die bei niedrigen Inzidenzen (z. B. DSWI) kaum statistisch signifikante Gruppenunterschiede zeigen kann. Alternativ untersuchten Vang et al. 2007 (n=38) Teilaspekte des Heilungsverlaufes wie qualitative Wundveränderungen (Ausmaß der Gewebereinblutung / Hämatomfläche und Schwellung), Schmerzempfinden oder Blutverlust und zeigten tendenziell günstigere Interventionseffekte eines L-PRP (Magellan®-System). Englert et al. 2005 (n=30) beobachteten ähnliche Effekte hinsichtlich des reduzierten postoperativen Wundschmerzes sowie einer geringeren Hämatomrate der Interventionspatienten nach herzchirurgischer Anwendung eines L-PRP (Magellan®-System). Vergleichbare Beobachtungen konnten in der vorliegenden, deutlich größeren Untersuchung nicht reproduziert werden, mit der Einschränkung, dass qualitative Veränderungen nicht anhand der Hämatomfläche, sondern durch regelmäßige Wundinspektion auf makroskopische Entzündungszeichen und die Bestimmung der Entzündungsparameter CRP und Leukozyten erfolgten (siehe Kapitel 3.4 und 3.6). Einzige Ausnahme war ein signifikant geringerer CRP-Mittelwert der Interventionsgruppe an Tag drei, der in Anbetracht des Ausbleibens weiterer klinischer Effekte sowie einer unauffälligen ANOVA-Analyse, nicht als Wirkeffekt des PRP gewertet wurde.

Weiterhin bemerkenswert ist die tendenzielle Häufung ( $p=0,08$ ) von auffälligen Wundbefunden der Kontrollgruppe am 30. postoperativen Untersuchungstag (Tabelle 17, S. 38). Ähnliche Beobachtungen wurden von Buchwald et al. 2008a im späten postoperativen Verlauf (Tag 52) bei Saphenektomiewunden nach aorto-koronarem Venenbypass beschrieben, die statistisch jedoch kein Signifikanzniveau erreichten. Die mehrheitlich reizlosen Wundbefunde der Interventionspatienten könnten somit ein Hinweis auf einen potentiellen Langzeit-Wirkeffekt des PRP sein. Weitere Informationen über den Verlauf und die Entwicklung dieser auffälligen Wundbefunde nach dem Untersuchungsende am dreißigsten Tag sind nicht bekannt. Die Aussagekraft der vorliegenden Studie ist somit auf den unmittelbaren postoperativen Verlauf ( $< \text{Tag } 30$ ) begrenzt. Weiterführende größere Untersuchungen zur Betrachtung des Langzeitverlaufs sind in Anbetracht teilweise erheblich verzögerter Wundkomplikationen zu empfehlen. Unter Berücksichtigung unsystematisch erhobener Daten des eigenen Studienkollektivs waren Wundinfektionen mit Revisionsnotwendigkeit noch am Tag 61 und Tag 141 zu beobachten. Ähnlich verzögerte Wundheilungsstörungen wurden bereits von Eklund et al. 2006 (Tag 2 - 66) und Ridderstolpe et al. 2001 (Tag 3 - 433) berichtet. Zur kompletten Erfassung aller Spätwundkomplikationen wären längere Nachuntersuchungsintervalle von bis zu zwei Jahren erforderlich.

Außerhalb der herzchirurgischen Anwendung konnten Wundheilungseffekte des PRP teilweise durch randomisierte prospektive Studien nachgewiesen werden. Eine Metaanalyse der publizierten Studien der Jahre 2001-2011 durch Carter et al. 2011 zeigte einen signifikanten Effekt auf die Ausheilung chronischer- sowie die Reduktion der Infektionsraten akuter Hautwunden verschiedener Lokalisation. In einer Untersuchung von Anitua et al. 2008 und Driver et al. 2006 führte die regelmäßige Wundversorgung diabetischer Ulcera zu einer signifikanten Reduktion der Wundfläche und schnelleren Ausheilung. Bei akuten Extremitätenverletzungen berichteten Kazakos et al. 2009 über eine signifikant schnellere Wundheilung (21,3 versus 40,6 Tage) sowie geringeres Schmerzempfinden der PRP-Patienten. Auch Spyridakis et al. 2009 zeigten eine signifikante Verkürzung der Heilungsdauer in einer Gruppe von 52 Patienten mit Pilonidalsinus (24 versus 30 Tage).

Die Datenlage in anderen Anwendungsgebieten bildet sich jedoch ebenfalls nicht einheitlich durch randomisierte kontrollierte Studien ab. Im Bereich der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie beschrieben Khairy et al. 2013 eine isoliert überlegene Knochendichte und –regeneration des PRP nach 6 Monaten (unterlegen nach 3 Monaten), wohingegen andere Autoren keine

verbesserte Knochenheilung nachweisen konnten (Badr et al. 2010, Schaaf et al. 2008, Raghoobar et al. 2005). Auch in den prospektiven Arbeiten von Peerbooms et al. 2009 (Kniegelenksarthroplastik) und Buchwald et al. 2008a (Saphenektomiewunde) konnten keine Einflüsse auf die Wundheilung und das Schmerzempfinden gezeigt werden. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang die Untersuchung von Buchwald et al. 2008a, die trotz nachgewiesener Anreicherung von Wachstumsfaktoren im PRP keine signifikante Reduktion von Wundheilungsstörungen im Applikationsgebiet (Saphenektomiewunde nach aorto-koronarem Venenbypass) beobachten konnte. Die konzentrierte Anwesenheit von Wachstumsfaktoren ist folglich kein alleiniger Garant einer zügigen Geweberegeneration und deutet auf ein multifaktorielles Geschehen hin.

Die Ursachen der fehlenden PRP-Wirkung beim herzchirurgischen Einsatz gegenüber anderen Anwendungsgebieten könnten in dem kardiochirurgischen Patientenkollektiv bzw. operativen Vorgehen begründet sein. Eine mögliche Einflussgröße könnte z. B. die Behandlung der Sternumschnittflächen mit Knochenwachs sein. Trotz mechanischer Entfernung des Wachses vor Wundverschluss bleibt unklar, ob Reste der Versiegelung zu Wechselwirkungen mit dem PRP führen. Inhibitorische Effekte von Knochenwachs auf die Knochenheilung und Osteogenese wurden bereits an Tiermodellen der Vergangenheit beschrieben (Brightmore 1975, Howard and Kelley 1969, Geary and Kneeland Frantz 1950). Einige Autoren der Gegenwart diskutieren diese Inhibition auch weiterhin und raten zu Ausweichpräparaten (Vestergaard et al. 2014, Vestergaard et al. 2010). Angaben zur Anwendung von Knochenwachs im Rahmen herzchirurgischer PRP-Applikation finden sich nur in der Arbeit von Serraino et al. 2015, sodass zukünftig dieser Aspekt bei herzchirurgischer Anwendung eines PRP berücksichtigt werden sollte.

Weiterhin könnte der regelhafte Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern im kardiochirurgischen Patientenprofil hemmend wirken. Bei unzureichender Studienlage bzgl. der Ausschüttung von Wachstumsfaktoren aus den Thrombozyten unter Acetylsalicylsäure ist bei Betrachtung bekannter Wirkmechanismen (Hemmung der Prostaglandinsynthese und Vesikelsekretion) (Patrono 1989; Majerus 1983; Roth und Majerus 1975) eine Aufhebung des wundheilungsfördernden Effekts des *platelet-rich plasma* nicht ausschließbar. Während Taylor et al. 1998 keinen Effekt auf die Thrombin-induzierte Alpha-Granula Expression unter Aspirin zeigen konnte, diskutieren neuere Arbeiten von Coppinger et al. 2007 und McKenzie et al. 2003 neben der Hemmung der Cyclooxygenase einen „modulierenden“ Effekt auf die

Proteinsekretion mit möglicher direkter Rezeptorwirkung. Weiterhin beobachteten Gerrah et al. 2004 bei kardiochirurgischen Patienten unter Aspirinmedikation eine reduzierte VEGF-Konzentration im Serum und diskutierten den „antiplatelet effect“ als mögliche Ursache. Rauzi et al. 2016 beschrieben zudem die Hemmung der Produktion des proangiogenetisch wirkenden Eikosanoids 15(S)-HETE der thrombozytären Cyclooxygenase-1 unter Aspirin. Dementgegen konnten Smith et al. 2007 in einer Pilotstudie (6 Probanden je Versuchsarm) keinen Einfluss von Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel auf die Freisetzung von TGF-beta1 und PDGF-BB zeigen.

Zusammenfassend zeigt sich eine heterogene Datenlage, sodass bei zukünftigen Untersuchungen der Anwendung eines PRP die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern stärkere Beachtung finden sollte.

In der abschließenden Gesamtschau stellt sich die Studienlage der herzchirurgischen Anwendung eines PRP weiterhin uneinheitlich dar. Eine aktuelle Metaanalyse aller relevanten Studien durch Kirmani et al. 2016 stuft die Qualität der vorliegenden Datenlage als gering ein und fordert eine große und gut designte randomisierte kontrollierte Untersuchung, um den vorwiegend in Beobachtungsstudien (n=4) gezeigten Wirkeffekt des PRP verdeutlichen zu können. Die berücksichtigten prospektiven Studien der zitierten Analyse (n=3), die tendenziell keinen Effekt des PRP nachweisen konnten, wiesen Mängel im Studiendesign auf (fehlende Angaben zur Randomisierung und Verblindung).

### **4.3 Blutverlust und Transfusionsbedarf**

Neben den Effekten der Wundheilung werden insbesondere hämostatische Wirkungen des thrombozytenreichen Plasmas in der Literatur beschrieben. Pietrzak et al. 2007 zeigten am Schweinmodell eine signifikante Reduktion der Blutungsmenge einer definierten Hautwunde, innerhalb von fünf Minuten nach Anwendung des PRP (GPS®-System mit bovinem Thrombin), auf vergleichsweise ca. 20 % der Blutungsmenge der Kontrollgruppe. Everts et al. 2006b untersuchten die Anwendung von PRP in Kombination mit autologem Fibrinkleber bei Totalendoprothesenoperation des Kniegelenks und zeigten einen signifikant höheren postoperativen Hämoglobinwert (11,3 g/dl vs. 8,9 g/dl) in der Interventionsgruppe mit signifikant geringerem Bedarf an Erythrozytenkonzentraten gegenüber der

Kontrollgruppe. Auch Gardner et al. 2007 beschrieben bei kniegelenksendoprothetischen Eingriffen eine signifikante Reduktion des postoperativen Hämoglobinabfalls von 2,7 g/dl in der Interventionsgruppe gegenüber 3,2 g/dl in der Kontrollgruppe ( $p=0,026$ ).

In der vorliegenden Untersuchung konnten diese Beobachtungen nicht reproduziert werden. Weder der Blutverlust (Tabelle 19, S. 39) noch der Hämoglobinwert am dritten postoperativen Tag (Tabelle 26, S. 66) konnten einen signifikanten Gruppenunterschied zeigen. Eine Wirkung im weiteren postoperativen Verlauf hinsichtlich der Hämoglobinkonzentration und des Bedarfs an Erythrozytenkonzentraten (Tabelle 20, S. 39) ließ sich ebenfalls nicht nachweisen. Diese Beobachtungen entsprechen im Ergebnis der prospektiven Untersuchung von Döll 2000 bei herzchirurgischer Anwendung eines Thrombozytengels im Bereich der Anastomosen und Dekanülierungsstellen, die keinen signifikanten hämostatischen Effekt zeigen konnte. Ein tendenziell geringerer Blutverlust der Interventionsgruppe ( $n=27$ ), der durch Döll 2000 auf die geringe Probandenzahl und Streubreite zurückgeführt wurde, konnte am vorliegenden größeren Studienkollektiv nicht beobachtet werden. Eine weitere prospektiv randomisierte Untersuchung zur Anwendung eines autologen Plättchengels (Harvest Smart Prep = L-PRP nach Dohan Ehrenfest et al. 2014) in der Herzchirurgie erfolgte durch Gunaydin et al. 2008. Deren erzeugtes PRP wurde im Vergleich mit Gelatine intraoperativ auf schwache / sickernde Blutungen der Anastomosenregion bzw. schwere spritzende Blutungen aufgetragen. Die Rate der erfolgreichen Blutstillungen war für beide Blutungsarten in der PRP-Gruppe signifikant höher als in der Gelatine Gruppe. Trotz dieser Beobachtungen zeigte sich das klinische Outcome der Patienten in beiden Untersuchungsgruppen annähernd gleich. Der postoperative Gesamtblutverlust, die Krankenhausaufenthaltsdauer oder die Mortalität waren gleich. Gunaydin et al. 2008 diskutieren diesen fehlenden Gesamteffekt der hämostatischen Beobachtungen als Folge der geringen statistischen Aussagekraft der kleinen Studiengröße.

Bei kniegelenksendoprothetischen Eingriffen untersuchten Gardner et al. 2007 retrospektiv die Anwendung eines autologen Thrombozytengels. Zur Erfassung der Blutungsreduktion bestimmten sie das Ausmaß des postoperativen Hämoglobinabfalls im Verhältnis zum präoperativen Ausgangswert in beiden Untersuchungsgruppen. Aus einem signifikant geringeren postoperativen Hämoglobinabfall der Interventionsgruppe (2,7 g/dl) gegenüber der Kontrollgruppe (3,2 g/dl) leiteten sie einen reduzierten Blutverlust unter PRP-Anwendung ab. Eine direkte Messung des postoperativen Blutverlustes erfolgte jedoch nicht, sodass

unklar bleibt, ob dieses durch die hämostatischen Wirkungen des PRP oder durch prä- und perioperative Blutverluste anderer Genese (vor PRP-Anwendung) verursacht wurde. Weiterhin ist in diesem Studienkollektiv im Gegensatz zum herzchirurgischen Patientenkollektiv eine medikamentöse Thrombozytenaggregationshemmung seltener, sodass die Problematik möglicher Wechselwirkungen, die bereits im Kapitel 4.2 (S. 50) diskutiert wurde, entfällt.

Abschließend sollte der bereits erwähnte hämostatische Wirkeffekt eines PRP bei endoprothetischem Kniegelenkersatz (Everts et al. 2006b) im Hinblick auf die verwendete Kombination eines PRP mit autologem Fibrinkleber (aus *platelet-poor plasma*) differenziert betrachtet werden. Für Fibrinkleber wurde bereits in einer Vielzahl von Arbeiten ein hämostatischer Effekt belegt (Rousou 2013, Canonico 2003, Kjaergard et al. 1992, Hartman et al. 1992), der auch für den autologen Fibrinkleber von Everts et al. 2006b gelten könnte und weniger durch das PRP verursacht wurde. Dementgegen wurde in der hier vorliegenden Studie ein leukozytenreiches *platelet-rich plasma* mit vergleichsweise geringem Fibrinogenanteil verwendet, das nur eine schwache Polymerisation zu einem gering dichten Fibrinnetz ausbildet (Dohan Ehrenfest et al. 2014 / 2009). Der geringere Fibrinogenanteil des PRP könnte somit eine Ursache für die flüssig-gelartige Konsistenz des vorliegenden thrombozytenreichen Plasmas sein, das während der Applikation vereinzelt an den sternalen Schnittkanten der vertikalen Wundränder zerfloss und abtropfte. Ein mögliche Alternative könnte die Kombination des PRP mit einem Fibrinogenkonzentrat sein, wie in der Pilotstudie von Tashnizi et al. 2013 gezeigt wurde (= *platelet-fibrinogen rich plasma*).

Weiterhin bleiben mögliche Interaktionen des PRP an der Grenzfläche zum Knochenwachs, wie bereits im Kapitel 4.2 (S. 50) beschrieben, ungeklärt, sodass zusammenfassend der fehlende hämostatische Effekt des PRP vor dem Hintergrund des angewandten Applikationsmodus dieser Studie zu betrachten ist.

#### **4.4 Schmerz**

Im Bereich der orthopädischen und sportmedizinischen Anwendung zeigten Gardner et al. 2007 (Kniegelenksplastik) und Mishra und Pavelko 2006 (Injektion bei epikondylärer Tendinose) eine Reduktion des Analgetikabedarfs bzw. signifikante Schmerzreduktion unter PRP-Einfluss. Gardner et al. 2007 führten den geringern Analgetikabedarf bei

endoprothetischen Eingriffen des Kniegelenks auf den hämostatischen Effekt des PRP zurück. Reduzierte Blutungskomplikationen mit geringerem Hämatom/Hämarthros und ein geringeres Maß an Wundschwellungen könnten modulierend auf die Schmerzempfindung eingewirkt haben. Unterstützung erfährt diese Hypothese durch die Untersuchung von Yoo et al. 2008, die nach Hemithyreoidektomie eine signifikant geringere Drainagemenge der Wundregion sowie einen tendenziell geringeren Analgetikabedarf unter PRP-Einfluss beobachtete. In Anlehnung an diese Beobachtungen könnte ein Zusammenhang zwischen der Reduktion von Nachblutungen und einer schmerzlindernden Abnahme des Gewebedrucks bestehen, gegebenenfalls auch nur im Bereich von Körperhöhlen.

In der vorliegenden Studie konnten diese Beobachtungen nicht reproduziert werden. Bei insgesamt geringem Schmerzerleben wurden keine Gruppendifferenzen im Studienverlauf festgestellt. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung entsprechen somit den Beobachtungen von Peerbooms et al. 2009 bei Kniegelenkeingriffen oder Buchwald et al. 2008a bei Beinwunden nach Saphenektomie. Keiner der Autoren konnte eine signifikante Schmerzreduktion nachweisen.

In der herzchirurgischen Anwendung finden sich lediglich zwei vergleichbare prospektive Studien von Vang et al. 2007 und Englert et al. 2005, die das Schmerzempfinden im Sternalbereich anhand von Schmerzskalen bestimmten. Vang et al. 2007 konnten keine signifikante Schmerzreduktion der Thoraxwunden zeigen, bei allenfalls tendenziell geringerem Schmerzempfinden am ersten postoperativen Tag. Hierbei diskutierten sie die Effekte der steigenden Gefäßpermeabilität im Rahmen der Inflammationsphase der Wundheilung mit Freisetzung von Cytokinen und Mediatoren der Schmerzsensibilisierung. Eine zügige durch PRP unterstützte Hämostase könnte ihrer Ansicht nach die ungünstigen Folgen der gesteigerten Gefäßpermeabilität im Hinblick auf die Sensibilisierung der Schmerzrezeptoren beeinflussen. Weiterhin könnte das Schmerzempfinden durch die beschleunigten Wundheilungsprozesse unter PRP-Einfluss moduliert werden. Die Studie von Englert et al. 2005 zeigte insgesamt eine geringere Schmerzempfindung der Interventionspatienten über die Zeit, deren Effektstärke mit „moderat“ beschrieben wurde. Nach Selbsteinschätzung der Autoren sei die Studie jedoch als Pilot-Projekt anzusehen, deren Limitation die geringe Patientenzahl (n=30) sei, die weiterer Untersuchungen bedarf. Die vorliegende prospektive Untersuchung an einem Patientenkollektiv von 260 Probanden

konnte unter Nutzung der gleichen visuellen Analogskala wie Vang et al. 2007 und Englert et al. 2005 keinen Effekt des PRP auf das thorakale Schmerzerleben zeigen.

Zusammenfassend kann kein signifikanter Effekt einer Schmerzbeeinflussung bei insgesamt geringem Schmerzerleben für PRP bei herzchirurgischer Anwendung beobachtet werden. Wirkungen im orthopädischen Anwendungsbereich an Gelenken sind bei potentiell geringeren Nachblutungsraten möglich, aber in der Studienlage uneinheitlich.

#### **4.5 Postoperative Aktivität und Selbstständigkeit**

Die Untersuchungen zur unmittelbaren postoperativen Mobilität und dem Ausmaß der Patientenautonomie hinsichtlich Gehstrecke, Ankleiden, Körperpflege, Nahrungsaufnahme und dem Toilettengang konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede zeigen. Vereinzelt Tendenzen einer größeren Gehstrecke der Interventionspatienten am Tag neun ( $p=0,08$ ) oder dem Ankleiden ( $p=0,09$ ) am Tag sechs konnten keinem Wirkeffekt des PRP zugeordnet werden. Der fehlende Nachweis der Beeinflussung weiterer Zielgrößen dieser Studie macht einen isolierten Wirkeffekt auf die Gehstrecke oder das Ankleiden unwahrscheinlich.

Die Einordnung dieser Ergebnisse anhand der aktuellen Literatur ist auf Grund des Mangels an vergleichbaren Untersuchungen nur ansatzweise möglich. In einer retrospektiven Untersuchung von Berghoff et al. 2006 bei Patienten mit Kniegelenkplastik konnte neben den positiven Effekten des PRP auf den perioperativen Blutverlust und die Aufenthaltsdauer vorrangig Wirkungen auf den Bewegungsumfang (ROM) gemessen werden. Eine ähnliche Untersuchung von Peerbooms et al. 2009 bei Patienten mit Kniegelenkplastik in einem doppelblinden randomisierten Studiendesign konnte keine Effekte reproduzieren. Weder der Bewegungsumfang (ROM) noch der WOMAC-Index, u. a. als Maß der Behinderung, konnten einen Therapieeffekt des PRP zeigen.

Bei Betrachtung des Karnofsky-Indexes zur Bestimmung der Lebensqualität und Selbstständigkeit war in dieser Studie kein signifikanter Vorteil der Interventionspatienten am 30. postoperativen Untersuchungstag nachweisbar. Der Karnofsky-Index wird vorwiegend zur Beurteilung der Lebensqualität onkologischer bzw. multimorbider Patienten verwendet (Evers et al. 2014; Chambless et al. 2015) und erfährt im Bereich der Thorax-Herz-Gefäßchirurgie nur selten Verwendung (z. B. Soppa et al. 2013, Kumar et al. 1995). In Anbetracht der vorliegenden Ergebnisse erscheint der Score in der herzchirurgischen Anwendung wenig sinnvoll, um

etwaige minimale Wirkeffekte eines PRP darzustellen. Für zukünftige Studien sollten folglich Messgrößen mit einer feineren Trennschärfe zur Bestimmung der Lebensqualität und Selbstständigkeit der Patienten genutzt werden.

#### **4.6 Aufenthaltsdauer**

Wie bereits hinsichtlich der Endpunkte Wundheilung und hämostatische Effekte des PRP ausgeführt, beschreiben zahlreiche Untersuchungen der Literatur eine Verkürzung der Krankenhausverweildauer bzw. Beschleunigung der Wundheilung nach Anwendung eines *platelet-rich plasma* (Kazakos et al. 2009; Saratzis et al. 2008; Gardner et al. 2007; Berghoff et al. 2006; Everts et al. 2006b). Exemplarisch führen Saratzis et al. 2008 die verkürzte Krankenhausliegezeit auf eine verbesserte Wundheilung mit geringeren Wundkomplikationen zurück. In der retrospektiven Untersuchung von Gardner et al. 2007 werden ein reduzierter Blutverlust, geringer Analgetikabedarf und verbesserter ROM ursächlich für den verkürzten Aufenthalt diskutiert. In der vorliegenden Untersuchung konnten diese Beobachtungen nicht reproduziert werden. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer beider Gruppen zeigte nahezu identische Liegezeiten. Zusammenfassend wird unter Berücksichtigung der oben genannten Studien die Aufenthaltsdauer als Folge einer verbesserten postoperativen Wundheilung diskutiert, die bei fehlendem Haupteffekt in der vorliegenden Studie keinen Folgeeffekt zeigen konnte.

#### **4.7 Prognosemodell einer Revisionsoperation**

In der Literatur werden einige Modelle zur Vorhersage tiefer sternaler Wundheilungsstörungen beschrieben, wie der Toronto Risk Index, Preoperative Score System, Sternal Wound Infection Prediction Scale-R (SWIPS / SWIPS-R), EuroSCORE, Society of Thoracic Surgeons Risk Score 2005/2008, Alfred Hospital Risk Index oder National Nosocomial Infection Surveillance Risk Index (Buja et al. 2012; Paul et al. 2007; Kohli et al. 2003; Friedman et al. 2007; Hussey et al. 1998; Roques et al. 1999; Roques et al. 2003; Fowler et al. 2005; Kirmani et al. 2013; Shahian et al. 2009a; O'Brien et al. 2009; Shahian et al. 2009b; Russo und Spelman 2002; National Nosocomial Infections Surveillance System 2004; Culver et al. 1991). Diese

Indices nutzen vorwiegend prä- und intraoperative Parameter zur Risikoabschätzung mit nachfolgender Anpassung des operativen und postoperativen Verfahrens zur Vermeidung von DSWI. Postoperative Verlaufparameter wurden nur in den Scores von Hussey et al. 1998 (SWIPS / SWIPS-R) und Kohli et al. 2003 (Toronto Risk Index) berücksichtigt. Wie in der Übersichtsarbeit von Buja et al. 2012 gezeigt, verfügen die meisten Modelle nur über eine eingeschränkte bis moderate Vorhersagekraft, mit Ausnahme des EuroSCORE und Society of Thoracic Surgeons Risk Score (2005), für die Paul et al. 2007 eine deutlich bessere Diskriminierungsfähigkeit beschrieben. Eine alternative Möglichkeit zu prä- und intraoperativen Vorhersagemodellen könnte daher die verlaufsbasierte, postoperative Risikoabschätzung anhand früher Marker einer gestörten Wundheilung sein.

Im vorliegenden Studienkollektiv führten alle Wundheilungsstörungen zwischen dem neunten und 26. postoperativen Tag ( $15,6 \pm 5,6$  Tage) zur Revisionsoperation. Ähnliche Beobachtungen wurden bereits durch andere Autoren, mit Maximum um den 12. bis 19. postoperativen Tag, beschrieben (Danner et al. 2011, Risnes et al. 2010, Eklund et al. 2006, Ridderstolpe et al. 2001). Auf Grundlage dieser Beobachtungen des neunten postoperativen Tages erfolgte in der vorliegenden Arbeit die Suche geeigneter Marker einer beginnenden Wundheilungsstörung. Als präoperativer Risikofaktor für die Entwicklung einer Wundheilungsstörung wurde ein erhöhter BMI bestimmt, der signifikant höhere Werte in der Revisionsgruppe aufwies. Einen prädiktiven Einfluss eines erhöhten BMI als Risikofaktor einer sternalen Wundinfektion wurde bereits von Heilmann et al. 2013, Risnes et al. 2010, Diez et al. 2007, Eklund et al. 2006, Gummert et al. 2002, Ridderstolpe et al. 2001 beschrieben. Die übrigen präoperativen Faktoren zeigten keine Gruppeneffekte, sodass vergleichsweise der Diskussion Kapitel 4.1 (S. 49) das Geschlecht bzw. Rauchverhalten unberücksichtigt blieben.

Als Verlaufparameter des neunten postoperativen Tages wurden ein hoher Hämoglobinwert als Schutz- bzw. ein hoher Leukozytenwert als Risikomarker für die Entwicklung einer Revisionsoperation bestimmt. Erstaunlicherweise hatten das CRP und der klinische Wundbefund trotz auffälliger univariater Datenanalyse keinen signifikanten Einfluss auf das Modell. Ein Erklärungsansatz könnte deren Unspezifität sein, sodass beide Parameter auch bei klinisch gesunden Patienten bzw. nur milden Infektionsverläufen auffällig sein können (z. B. isolierte Rötung, oberflächliche Infektion), ohne dass eine Indikation zur Revision gegeben ist. In ähnlicher Weise beschrieben Piccoli et al. 2008 den alleinigen signifikanten CRP-Anstieg in der frühen Phase nach herzchirurgischem Eingriff als „nicht-spezifischen systemischen

inflammatorischen Biomarker“, der erst in Verbindung mit weiteren Zeichen der Inflammation als Surrogatmarker einer Infektion verstanden werden könnte. Weiterhin konnten Ulicny et al. 1990 keinen Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer sternalen Infektion und der postoperativen Konzentration von akute Phase Proteinen herstellen (CRP, Komplement B und C3, saures Alpha-1-Glykoprotein). Davidson et al. 2013 beschrieben einen ähnlichen Mangel der Differenzierungsfähigkeit von CRP zwischen gesunden und infizierten Patienten nach herzchirurgischem Eingriff bei Neugeborenen und Säuglingen innerhalb der ersten 5 Tage. Weiterhin zeigte sich ein deutlich erhöhter postoperativer CRP-Level, der im Vergleich zur Kinetik des Procalcitonins deutlich länger erhöht blieb und nur langsam abfiel.

Zusammenfassend sind die Erhebung des lokalen Wundbefundes und des CRP für die vorliegende Modellvorhersage entbehrlich. Eine Verbesserung der Modellaussage ist erst bei einer Subkategorisierung der auffälligen Wundqualitäten (z. B. reizlos – gerötet - eitrig) zu erwarten, deren Einordnung insbesondere bei Grenzbefunden (z. B. Rötung mit trüber Sekretion) Schwierigkeiten bereitet und zudem an einem deutlich größeren Patientenkollektiv erfolgen sollte.

Als weitere Verlaufparameter des neunten postoperativen Tages zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Sternumstabilität auf die Entwicklung einer Revisionsituation. Hierbei wurde ein protektiver Effekt eines stabilen Sternums gegenüber einem instabilen Sternum beobachtet. Zur Bedeutung der Sternumstabilität zeigten Aykut et al. 2014, dass eine frühzeitige operative Restabilisierung des Sternums die Rate an Mediastinitiden reduziert, obgleich nach Ansicht der Arbeitsgruppe diesbezüglich weiterer Untersuchungsbedarf besteht.

Zur Beschreibung der Güte des Vorhersagemodells erfolgte die Erstellung einer ROC-Kurve, deren große Fläche unter der Kurve ein Hinweis für die Eignung des Modells ist (Gaus und Muche 2014; Goldhammer und Hartig 2012). Im Vergleich verfügten die besten Risikoscores in der Übersichtsarbeit von Buja et al. 2012 über eine moderate Fläche unter der Kurve von 0,76 (Intraoperative Society of Thoracic Surgeons Risk Score 2005) (Paul et al. 2007; Fowler et al. 2005). Dennoch ist die Sensitivität des Modells sehr gering, was u. a. damit im Zusammenhang stehen könnte, dass erst nach dem 20. postoperativen Tag ca. ein Drittel aller Revisionspatienten klinisch auffällig wurden. Die frühzeitige Parameterauswahl am neunten postoperativen Tag könnte für diese Patientengruppe ungeeignet sein. Andererseits ist die Spezifität sehr hoch, sodass gesunde Patienten zuverlässig erkannt werden. Dennoch bleibt als zentrale Herausforderung die frühzeitige Detektion möglichst vieler Hochrisikopatienten

noch vor Entlassung bzw. binnen der ersten 20 Tage nach Operation (Ridderstolpe et al. 2001, Grossi et al. 1985). Im Ergebnis sind weitere Parameter zur zuverlässigeren Identifizierung von Hochrisikopatienten zu fordern. Ein zu diskutierender Parameter wäre Procalcitonin, das unter septischen Bedingungen ein guter Marker zu sein scheint (Kopterides et al. 2010), jedoch inhomogene Daten im chirurgischen Patientenkollektiv zeigt (Davidson et al. 2013; Oberhofer et al. 2012). Weiterhin denkbar wäre der Einsatz gentechnisch basierter Testverfahren, die z. B. anhand von Genomsequenzen von Erregern die Hochrisikopatienten weit vor klinischer Manifestation identifizieren könnten, wie am Beispiel der Influenza durch Woods et al. 2013 beschrieben.

Trotz der grundsätzlich eher günstigen statistischen Modellcharakterisierung sollte diese auf Grund der Limitationen der Analyse kritisch betrachtet werden. Hierbei handelte es sich um eine retrospektive Analyse einer prospektiven Studie zur Evaluation des Einflusses von thrombozytenreichem Plasma auf die Wundheilung. Trotz prospektiver, standardisierter Befunderhebung im Hinblick auf das Auftreten einer sternalen Wundheilungsstörung kann ein möglicher Bias nicht ausgeschlossen werden. Weiterhin ist das Nachbeobachtungsintervall der ursprünglichen Untersuchung von 30 Tagen zu kurz, um alle Komplikationen erfassen zu können, wie andere Autoren anhand des späten Auftretens von Wundheilungsstörungen zeigten (Eklund et al. 2006, Ridderstolpe et al. 2001). Im Verlauf sollte das Modell nach weiterführender Anpassung an einem größeren Studienkollektiv prospektiv reevaluiert werden.

Zusammenfassend ist das vorliegende Modell anhand postoperativer klinischer und laborchemischer Daten in der Lage, Patienten ohne Wundheilungsstörung zuverlässig zu identifizieren, während es für die Detektion von Hochrisikopatienten nur bedingt hilfreich ist.

## 5 Zusammenfassung

**Hintergrund:** Thrombozytenreiche Plasmen (*platelet-rich plasma*; PRP) werden seit ca. 25 Jahren in der operativen Medizin zur potentiellen Unterstützung der Wundheilung und Reduktion von Wundkomplikationen eingesetzt. Trotz zahlreicher Anwendungsbeschreibungen in verschiedenen Fachgebieten der Medizin und nachgewiesener Wirkeffekte auf die Ausheilung chronischer Wunden und Reduktion der Infektionsraten akuter Wunden bleibt die Studienlage bei Anwendung in der Thorax-Herz-Gefäßchirurgie weiterhin heterogen.

**Material und Methoden:** In der vorliegenden Untersuchung wurde in einem klinisch-prospektiven, randomisierten, einfach verblindeten Studiendesign der Einfluss der Anwendung eines thrombozytenreichen Plasmas (GPS®-System = L-PRP) im Wundgebiet nach medianer Sternotomie an 300 Probanden untersucht. Im Nachbeobachtungszeitraum der ersten 30 Tage postoperativ wurden die Untersuchungsgrößen Wund- und Sternumbefund, Häufigkeit von Revisionsoperationen, Blutverlust- und Transfusionsbedarf, laborchemische Entzündungsmarker sowie das Ausmaß der körperlichen Aktivität, das Schmerzerleben und die Krankenhausverweildauer erhoben. Zur statistischen Validierung der Ergebnisse wurden die zweiseitige T-Testung, der Mann-Whitney-U-Test, der Chi-Quadrat-Test sowie ANOVA-Varianzanalysen auf dem Signifikanzniveau  $p < 0,05$  geprüft.

**Ergebnisse:** In der Datenauswertung wurden 260 Probanden (136 Kontrollgruppe und 124 Interventionsgruppe) berücksichtigt. Die Gesamthäufigkeit der Revisionsoperationen sowie auffälliger Wund- und Sternumbefunde zeigte keine signifikanten Gruppenunterschiede. Im späten postoperativen Verlauf (Tag 30) waren auffällige Wundbefunde tendenziell häufiger in der Kontrollgruppe zu beobachten. Einflüsse auf den postoperativen Blutverlust oder die Transfusionshäufigkeit, das Schmerzempfinden, die Krankenhausverweildauer oder das Ausmaß postoperativer Selbstständigkeit waren nicht festzustellen.

Eine Post-hoc-Analyse aller Probanden (unabhängig von der Studiengruppe) ergab, dass die Revisionspatienten am neunten postoperativen Tag auffälligere Wundbefunde und Laborparameter im Vergleich zu Nicht-Revisionspatienten zeigten. Ein Prognosemodell zur Vorhersage der Revisionsbedürftigkeit, das mithilfe einer logistischen Regression anhand dieser Parameter erstellt wurde, verfügte über eine Sensitivität von 53,8 % und eine Spezifität von 99,6 %.

**Schlussfolgerungen:** Für das thrombozytenreiche Plasma bei herzchirurgischer Anwendung konnten keine signifikanten Wirkeffekte im Rahmen dieses prospektiven Studiendesigns gezeigt werden. Tendenzielle Langzeiteffekte nach dem 30. postoperativen Tag sind möglich und sollten in größeren und längeren Studienprotokollen untersucht werden. Die fehlende PRP-Wirkung dieser Untersuchung könnte vor dem Hintergrund indikationstypischer Begleitfaktoren des herzchirurgischen Patientenkollektivs (z. B. Thrombozytenaggregationshemmung, sternales Knochenwachs) zu deuten sein und sollte zukünftig Berücksichtigung finden.

Das dargestellte Prognosemodell zur Vorhersage von Revisionsoperationen ist anhand postoperativer klinischer und laborchemischer Daten in der Lage, Patienten ohne Wundheilungsstörung zuverlässig zu identifizieren, während es für die Detektion von Hochrisikopatienten nur bedingt hilfreich ist. Verbesserungen des Modells sowie die Überprüfung der Übertragbarkeit auf andere Patientenkollektive sind erforderlich.

## 6 Anhang

### 6.1 Tabellenanhang

Tabelle 26 Hämoglobin im Verlauf

Hämoglobin (g/dl)		Gesamt (n=260)	nGPS (n=136)	GPS (n=124)	T-Test
präoperativ	n (MD)	260	136	124	p=0,34
	MW ± SD	13,5 ± 1,5	13,4 ± 1,6	13,6 ± 1,3	
	Median	13,6	13,4	13,8	
	min-max	9,1 - 17,2	9,1 - 17,2	9,1 - 16,2	
Tag 3	n (MD)	258 (2)	135 (1)	123 (1)	p=0,68
	MW ± SD	9,6 ± 1,3	9,6 ± 1,4	9,7 ± 1,2	
	Median	9,5	9,4	9,5	
	min-max	7,2 - 13,2	7,2 - 13,2	7,3 - 12,8	
Tag 6	n (MD)	259 (1)	135 (1)	124	p=0,29
	MW ± SD	10,7 ± 1,4	10,6 ± 1,4	10,8 ± 1,3	
	Median	10,6	10,5	10,6	
	min-max	6,0 - 14,2	7,9 - 14,1	6,0 - 14,2	
Tag 9	n (MD)	242 (18)	126 (10)	116 (8)	p=0,12
	MW ± SD	11,0 ± 1,3	10,9 ± 1,4	11,1 ± 1,1	
	Median	10,9	10,8	11,0	
	min-max	7,3 - 14,6	7,3 - 14,2	8,7 - 14,6	
Tag 30	n (MD)	210 (50)	113 (23)	97 (27)	p=0,74
	MW ± SD	11,6 ± 1,4	11,7 ± 1,4	11,6 ± 1,3	
	Median	11,6	11,7	11,6	
	min-max	6,5 - 15,5	6,5 - 15,5	7,5 - 14,3	

ANOVA-Analyse: Gruppeneffekt: p=0,20; Zeiteffekt: p<0,001; Zeit\*Gruppeneffekt: p=0,53

**Tabelle 27 Leukozyten im Verlauf**

Leukozyten (tsd/ $\mu$ l)		Gesamt (n=260)	nGPS (n=136)	GPS (n=124)	T-Test
präoperativ	n (MD)	260	136	124	p=0,57
	MW $\pm$ SD	7,2 $\pm$ 2,0	7,1 $\pm$ 2,2	7,3 $\pm$ 1,9	
	Median	7,0	6,8	7,2	
	min-max	2,1 - 18,5	3,2 - 18,5	2,1 - 13,6	
Tag 3	n (MD)	258 (2)	135 (1)	123 (1)	p=0,46
	MW $\pm$ SD	10,6 $\pm$ 3,2	10,8 $\pm$ 3,1	10,5 $\pm$ 3,2	
	Median	10,2	10,2	10,2	
	min-max	1,2 - 21,0	4,4 - 21,0	1,2 - 19,9	
Tag 6	n (MD)	259 (1)	135 (1)	124	p=0,95
	MW $\pm$ SD	10,0 $\pm$ 2,9	10,0 $\pm$ 3,0	10,0 $\pm$ 2,8	
	Median	9,8	10,0	9,8	
	min-max	2,1 - 20,3	3,7 - 20,3	2,1 - 19,6	
Tag 9	n (MD)	242 (18)	126 (10)	116 (8)	p=0,95
	MW $\pm$ SD	10,5 $\pm$ 3,3	10,5 $\pm$ 3,4	10,5 $\pm$ 3,2	
	Median	9,8	9,7	10,0	
	min-max	4,7 - 26,5	4,7 - 26,5	5,5 - 24,6	
Tag 30	n (MD)	209 (51)	113 (23)	96 (28)	p=0,24
	MW $\pm$ SD	7,0 $\pm$ 2,1	6,9 $\pm$ 2,2	7,2 $\pm$ 2,0	
	Median	6,8	6,7	7,0	
	min-max	3,1 - 15,8	3,1 - 15,8	3,7 - 14,6	

ANOVA-Analyse: Gruppeneffekt: p=0,87; Zeiteffekt: p<0,001; Zeit\*Gruppeneffekt: p=0,40

**Tabelle 28 Thrombozyten im Verlauf**

Thrombozyten (tsd/ $\mu$ l)		Gesamt (n=260)	nGPS (n=136)	GPS (n=124)	T-Test
präoperativ	n (MD)	259 (1)	135 (1)	124	p=0,90
	MW $\pm$ SD	261,0 $\pm$ 75,2	261,6 $\pm$ 73,1	260,4 $\pm$ 77,8	
	Median	249,0	253,0	244,5	
	min-max	129,0 - 647,0	129,0 - 647,0	129,0 - 562,0	
Tag 3	n (MD)	258 (2)	135 (1)	123 (1)	p=0,96
	MW $\pm$ SD	166,9 $\pm$ 63,4	167,1 $\pm$ 62,5	166,7 $\pm$ 64,6	
	Median	159,0	164,0	156,0	
	min-max	23,0 - 378,0	46,0 - 378,0	23,0 - 346,0	
Tag 6	n (MD)	258 (2)	135 (1)	123 (1)	p=0,75
	MW $\pm$ SD	304,2 $\pm$ 112,5	302,1 $\pm$ 109,9	306,6 $\pm$ 115,8	
	Median	293,5	292,0	295,0	
	min-max	26,0 - 694,0	64,0 - 597,0	26,0 - 694,0	
Tag 9	n (MD)	242 (18)	126 (10)	116 (8)	p=0,69
	MW $\pm$ SD	436,9 $\pm$ 127,2	433,7 $\pm$ 124,6	440,2 $\pm$ 130,4	
	Median	430,0	427,5	432,0	
	min-max	79,0 - 869,0	98,0 - 798,0	79,0 - 869,0	
Tag 30	n (MD)	210 (50)	114 (22)	96 (28)	p=0,53
	MW $\pm$ SD	303,9 $\pm$ 96,1	307,7 $\pm$ 100,6	299,5 $\pm$ 90,8	
	Median	288,0	284,0	288,0	
	min-max	132,0 - 720,0	132,0 - 720,0	149,0 - 529,0	

ANOVA-Analyse: Gruppeneffekt: p=0,98; Zeiteffekt: p<0,001; Zeit\*Gruppeneffekt: p=0,79

Tabelle 29 CRP im Verlauf

CRP (mg/l)		Gesamt (n=260)	nGPS (n=136)	GPS (n=124)	T-Test
präoperativ	n (MD)	243 (17)	124 (12)	119 (5)	p=0,61
	MW ± SD	6,5 ± 9,4	6,2 ± 9,0	6,8 ± 9,9	
	Median	2,1	2,0	2,3	
	min-max	0,4 - 58,4	0,4 - 58,4	2,0 - 50,8	
Tag 3	n (MD)	250 (10)	132 (4)	118 (6)	p=0,04
	MW ± SD	167,3 ± 62,4	174,7 ± 66,0	159,0 ± 57,3	
	Median	159,8	161,6	158,9	
	min-max	10,1 - 334,0	14,3 - 334,0	10,1 - 290,7	
Tag 6	n (MD)	252 (8)	130 (6)	122 (2)	p=0,09
	MW ± SD	69,1 ± 36,2	72,8 ± 39,6	65,1 ± 31,9	
	Median	63,4	68,5	61,2	
	min-max	7,1 - 230,7	7,1 - 230,7	10,2 - 170,8	
Tag 9	n (MD)	243 (17)	126 (10)	117 (7)	p=0,24
	MW ± SD	46,9 ± 34,7	49,4 ± 38,4	44,2 ± 30,2	
	Median	36,0	36,0	36,0	
	min-max	0,4 - 198,7	0,4 - 198,7	1,5 - 160,8	

ANOVA-Analyse: Gruppeneffekt: p=0,20; Zeiteffekt: p<0,001; Zeit\*Gruppeneffekt: p=0,46

Tabelle 30 Schmerzempfindung postoperativ in Ruhe

Schmerz in Ruhe (VAS)		Gesamt (n=260)	nGPS (n=136)	GPS (n=124)	M-W-U
Tag 3	n (MD)	255 (5)	134 (2)	121 (3)	p=0,69
	MW ± SD	0,7 ± 1,5	0,6 ± 1,5	0,7 ± 1,6	
	Median	0,0	0,0	0,0	
	min-max	0,0 - 8,0	0,0 - 8,0	0,0 - 7,0	
Tag 6	n (MD)	260	136	124	p=0,40
	MW ± SD	0,3 ± 1,0	0,4 ± 1,1	0,3 ± 1,0	
	Median	0,0	0,0	0,0	
	min-max	0,0 - 5,0	0,0 - 5,0	0,0 - 5,0	
Tag 9	n (MD)	244 (16)	127 (9)	117 (7)	p=0,68
	MW ± SD	0,2 ± 0,7	0,2 ± 0,9	0,1 ± 0,4	
	Median	0,0	0,0	0,0	
	min-max	0,0 - 7,0	0,0 - 7,0	0,0 - 3,0	

**Tabelle 31 Schmerzempfindung postoperativ bei Aktivität**

<u>Schmerz in Aktivität (VAS)</u>		Gesamt (n=260)	nGPS (n=136)	GPS (n=124)	M-W-U
Tag 3	n (MD)	255 (5)	134 (2)	121 (3)	p=0,36
	MW ± SD	3,0 ± 2,8	3,2 ± 2,8	2,9 ± 2,8	
	Median	3,0	3,0	3,0	
	min-max	0,0 - 10,0	0,0 - 10,0	0,0 - 10,0	
Tag 6	n (MD)	260	136	124	p=0,24
	MW ± SD	2,6 ± 2,4	2,8 ± 2,4	2,4 ± 2,5	
	Median	3,0	3,0	2,0	
	min-max	0,0 - 9,0	0,0 - 8,0	0,0 - 9,0	
Tag 9	n (MD)	244 (16)	127 (9)	117 (7)	p=0,87
	MW ± SD	1,9 ± 2,2	1,9 ± 2,1	2,0 ± 2,4	
	Median	2,0	2,0	2,0	
	min-max	0,0 - 9,0	0,0 - 9,0	0,0 - 9,0	

**Tabelle 32 Selbstständigkeit bei der Körperpflege**

<u>Körperpflege</u>		Gesamt (n=260)	nGPS (n=136)	GPS (n=124)	M-W-U
Tag 3	n (MD)	260	136	124	p=0,54
	0	152 (58,5 %)	82 (60,3 %)	70 (56,5 %)	
	1	49 (18,8 %)	25 (18,4 %)	24 (19,4 %)	
	2	30 (11,5 %)	14 (10,3 %)	16 (12,9 %)	
	3	29 (11,2 %)	15 (11,0 %)	14 (11,3 %)	
Tag 6	n (MD)	260	136	124	p=0,12
	0	46 (17,7 %)	26 (19,1 %)	20 (16,1 %)	
	1	40 (15,4 %)	25 (18,4 %)	15 (12,1 %)	
	2	30 (11,5 %)	16 (11,8 %)	14 (11,3 %)	
	3	144 (55,4 %)	69 (50,7 %)	75 (60,5 %)	
Tag 9	n (MD)	244 (16)	127 (9)	117 (7)	p=0,31
	0	24 (9,8 %)	14 (11,0 %)	10 (8,5 %)	
	1	11 (4,5 %)	5 (3,9 %)	6 (5,1 %)	
	2	27 (11,1 %)	17 (13,4 %)	10 (8,5 %)	
	3	182 (74,6 %)	91 (71,7 %)	91 (77,8 %)	

0 = durch Pflegepersonal; 1 = selbstständig im Bett; 2 = am Waschbecken sitzend;

3 = am Waschbecken stehend

**Tabelle 33 Selbstständigkeit bei der Nahrungsaufnahme**

Nahrungsaufnahme		Gesamt (n=260)	nGPS (n=136)	GPS (n=124)	M-W-U
Tag 3	n (MD)	258 (2)	136	122 (2)	p=0,23
	0	50 (19,4 %)	30 (22,1 %)	20 (16,4 %)	
	1	144 (55,8 %)	75 (55,1 %)	69 (56,6 %)	
	2	64 (24,8 %)	31 (22,8 %)	33 (27,0 %)	
Tag 6	n (MD)	260	136	124	p=0,46
	0	19 (7,3 %)	12 (8,8 %)	7 (5,6 %)	
	1	55 (21,2 %)	29 (21,3 %)	26 (21,0 %)	
	2	186 (71,5 %)	95 (69,9 %)	91 (73,4 %)	
Tag 9	n (MD)	244 (16)	127 (9)	117 (7)	p=0,86
	0	12 (4,9 %)	6 (4,7 %)	6 (5,1 %)	
	1	14 (5,7 %)	8 (6,3 %)	6 (5,1 %)	
	2	218 (89,3 %)	113 (89,0 %)	105 (89,7 %)	

0 = durch Pflegepersonal (füttern); 1 = selbstständig im Bett; 2 = selbstständig am Tisch

**Tabelle 34 Selbstständigkeit beim Toilettengang**

Toilettengang		Gesamt (n=260)	nGPS (n=136)	GPS (n=124)	M-W-U
Tag 3	n (MD)	260	136	124	p=0,34
	0	116 (44,6 %)	66 (48,5 %)	50 (40,3 %)	
	1	52 (20,0 %)	23 (16,9 %)	29 (23,4 %)	
	2	15 (5,8 %)	8 (5,9 %)	7 (5,6 %)	
	3	77 (29,6 %)	39 (28,7 %)	38 (30,6 %)	
Tag 6	n (MD)	260	136	124	p=0,16
	0	48 (18,5 %)	30 (22,1 %)	18 (14,5 %)	
	1	17 (6,5 %)	8 (5,9 %)	9 (7,3 %)	
	2	10 (3,8 %)	6 (4,4 %)	4 (3,2 %)	
	3	185 (71,2 %)	92 (67,6 %)	93 (75,0 %)	
Tag 9	n (MD)	244 (16)	127 (9)	117 (7)	p=0,43
	0	22 (9,0 %)	13 (10,2 %)	9 (7,7 %)	
	1	8 (3,3 %)	6 (4,7 %)	2 (1,7 %)	
	2	12 (4,9 %)	5 (3,9 %)	7 (6,0 %)	
	3	202 (82,8 %)	103 (81,1 %)	99 (84,6 %)	

0 = Blasenkatheter; 1 = Urinflasche / Steckbecken; 2 = Toilettenstuhl; 3 = Toilette

**Tabelle 35** Aufenthaltsdauer

Aufenthaltsdauer		Gesamt (n=260)	nGPS (n=136)	GPS (n=124)	T-Test
alle Probanden	n (MD)	260	136	124	p=0,77
	MW $\pm$ SD	16,2 $\pm$ 14,9	16,0 $\pm$ 15,7	16,5 $\pm$ 13,9	
	Median	13,0	13,0	12,0	
	min-max	7,0 - 172,0	7,0 - 172,0	7,0 - 83,0	
ohne Revision	n (MD)	247	132	115	p=0,98
	MW $\pm$ SD	14,3 $\pm$ 9,0	14,3 $\pm$ 7,4	14,3 $\pm$ 10,5	
	Median	12,0	13,0	12,0	
	min-max	7,0 - 83,0	7,0 - 53,0	7,0 - 83,0	
mit Revision	n (MD)	13	4	9	p=0,51
	MW $\pm$ SD	52,0 $\pm$ 40,8	70,0 $\pm$ 68,6	44,0 $\pm$ 22,2	
	Median	36,0	41,5	36,0	
	min-max	18,0 - 172,0	25,0 - 172,0	18,0 - 80,0	

Tabelle 36 Charakterisierung der Revisionsgruppe

Gruppencharakteristik		Gesamt (n=260)	Kontrolle (n=247)	Revision (n=13)	Statistik
Alter	n (MD)	260	247	13	T-Test p=0,79
	MW $\pm$ SD	67,8 $\pm$ 9,3	67,8 $\pm$ 9,5	68,3 $\pm$ 7,2	
	Median	69,0	69,0	68,0	
	min-max	31,0 - 88,0	31,0 - 88,0	56,0 - 81,0	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	n (MD)	260	247	13	T-Test p<0,01
	MW $\pm$ SD	27,9 $\pm$ 4,4	27,6 $\pm$ 4,4	32,5 $\pm$ 3,4	
	Median	27,5	27,2	33,8	
	min-max	17,9 - 43,2	17,9 - 43,2	26,8 - 37,2	
Geschlecht	n (MD)	260	247	13	Chi-Quad. p=0,24
	Mann	182 (70,0 %)	171 (69,2 %)	11 (84,6 %)	
	Frau	78 (30,0 %)	76 (30,8 %)	2 (15,4 %)	
arterieller Hypertonus	n (MD)	258 (2)	245 (2)	13	Chi-Quad. p=0,20
	nein	28 (10,9 %)	28 (11,4 %)	0 (0,0 %)	
	ja	230 (89,1 %)	217 (88,6 %)	13 (100 %)	
Diabetes mellitus	n (MD)	260	247	13	Chi-Quad. p=0,49
	nein	182 (70,0 %)	174 (70,4 %)	8 (61,5 %)	
	ja	78 (30,0 %)	73 (29,6 %)	5 (38,5 %)	
COPD	n (MD)	260	247	13	Chi-Quad. p=0,30
	nein	209 (80,4 %)	200 (81,0 %)	9 (69,2 %)	
	ja	51 (19,6 %)	47 (19,0 %)	4 (30,8 %)	
Dialyse Patienten	n (MD)	260	247	13	Chi-Quad. p=0,74
	nein	258 (99,2 %)	245 (99,2 %)	13 (100 %)	
	ja	2 (0,8 %)	2 (0,8 %)	0 (0,0 %)	
Ejektionsfraktion	n (MD)	260	247	13	Chi-Quad. p=0,76
	> 35 %	227 (87,3 %)	216 (87,4 %)	11 (84,6 %)	
	< 35 %	33 (12,7 %)	31 (12,6 %)	2 (15,4 %)	
anamnestisch Nikotin-konsum	n (MD)	253 (7)	241 (6)	12 (1)	Chi-Quad. p=0,43
	nein	90 (35,6 %)	87 (36,1 %)	3 (25,0 %)	
	ja	163 (64,4 %)	154 (63,9 %)	9 (75,0 %)	
Lebens-Nikotindosis (py) Raucher	n (MD)	156 (7)	147 (7)	9	T-Test p=0,34
	MW $\pm$ SD	32,4 $\pm$ 30,0	31,6 $\pm$ 29,4	44,9 $\pm$ 38,5	
	Median	25,0	25,0	50,0	
	min-max	1,0 - 150,0	1,0 - 150,0	3,0 - 130,0	

**Tabelle 37 Operationsarten Revision**

<u>Operationsarten</u>		Gesamt (n=260)	Kontrolle (n=247)	Revision (n=13)	Chi-Quad
Bypass-Operation		148 (56,9 %)	139 (56,3 %)	9 (69,2 %)	p=0,36
Anzahl Bypässe	n (MD)	146 (2)	137 (2)	9	p=0,10
	MW $\pm$ SD	3,7 $\pm$ 1,0	3,8 $\pm$ 1,0	3,2 $\pm$ 0,8	
	Median	4,0	4,0	3,0	
	min-max	1,0 - 6,0	1,0 - 6,0	2,0 - 4,0	
IMA einseitig	nein	12 (8,2 %)	12 (8,8 %)	0 (0,0 %)	p=0,35
	ja	134 (91,8 %)	125 (91,2 %)	9 (100 %)	
IMA beidseitig	nein	138 (94,5 %)	129 (94,2 %)	9 (100 %)	p=0,46
	ja	8 (5,5 %)	8 (5,8 %)	0 (0,0 %)	
Klappenoperation		48 (18,5 %)	48 (19,4 %)	0 (0,0 %)	p=0,08
Kombination Klappen- und Bypass-Operation		44 (16,9 %)	40 (16,2 %)	4 (30,8 %)	p=0,17
andere*		20 (7,7 %)	20 (8,1 %)	0 (0,0 %)	p=0,29

\* siehe Text Kapitel 3.2

**Tabelle 38 Operationszeiten Revision**

<u>Operationszeiten (min)</u>		Gesamt (n=260)	Kontrolle (n=247)	Revision (n=13)	T-Test
Schnitt- Naht-Zeit	n (MD)	260	247	13	p=0,42
	MW $\pm$ SD	251,5 $\pm$ 64,9	252,0 $\pm$ 65,8	241,1 $\pm$ 45,1	
	Median	243,5	244,0	230,0	
	min-max	96,0 - 529,0	96,0 - 529,0	158,0 - 315,0	
Herz-Lungen Maschinen- Zeit* <sup>1</sup>	n (MD)	251 (9)	239 (8)	12 (1)	p=0,59
	MW $\pm$ SD	134,2 $\pm$ 42,2	134,6 $\pm$ 42,0	127,0 $\pm$ 47,2	
	Median	130,0	130,0	120,0	
	min-max	37,0 - 326,0	37,0 - 326,0	68,0 - 237,0	
Aorten- klemm-Zeit* <sup>2</sup>	n (MD)	250 (10)	238 (9)	12 (1)	p=0,20
	MW $\pm$ SD	83,8 $\pm$ 27,9	84,3 $\pm$ 27,9	73,8 $\pm$ 26,3	
	Median	78,0	79,0	70,5	
	min-max	24,0 - 194,0	24,0 - 194,0	36,0 - 139,0	

\*<sup>1</sup> 9 Eingriffe erfolgten ohne Herz-Lungen-Maschine\*<sup>2</sup> 10 Eingriffe erfolgten ohne kardioplegischen Herzstillstand

## 6.2 Abbildungen



Abbildung 6 GPS® II – Separationszylinder



Abbildung 7 ThermoGenesis® TPD™ Thrombin Processing Device



Quelle: eigene Abbildung

Abbildung 8 Applikationsgerät

**Liebe Patientin, lieber Patient,**  
 Schmerzen sind nicht immer gleich stark. Um die Stärke Ihrer Schmerzen besser beurteilen zu können, ist es für Ihren Arzt eine große Hilfe, wenn Sie die Stärke Ihrer Schmerzen selbst bestimmen. Dafür hat Ihnen Ihr Arzt diese „Schmerzskala“ mitgegeben. Stellen Sie den orangefarbenen Schieber zwischen den Werten „Kein Schmerz“ und „Stärkster Schmerz“ so ein, wie es Ihrem Schmerz entspricht! Drehen Sie die Skala um und lesen Sie Ihren „Schmerzwert“ ab. Tragen Sie diesen Wert in das entsprechende Feld Ihres „Schmerztagebuches“ ein. Bitte wiederholen Sie die Messung gemäß der Anweisung Ihres Arztes und bringen Sie Ihr Schmerztagebuch zur nächsten Sprechstunde mit.

Quelle: eigene Abbildung

Kein Schmerz Stärkster Schmerz

↓  ↓

Hier aktuelle Schmerzstärke einstellen ...

**SCHMERZSKALA**  
 zur Ermittlung der Schmerzstärke

... und jetzt den Wert ablesen und eintragen

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Diese Schmerzskala ist auf chlorfrei gebleichtem Papier gedruckt Artikel-Nr. 13562-0610

Abbildung 9 visuelle Analogskala (VAS)

## 6.3 Votum der Ethikkommission

GEORG-AUGUST-UNIVERSITÄT GÖTTINGEN



DER VORSITZENDE DER ETHIK-KOMMISSION

EINGEGANGEN  
26. Feb. 2007

ETHIK-KOMMISSION DER MED. FAKULTÄT, ROBERT-KOCH-STR. 40, 37075 GÖTTINGEN

Herrn Prof. Dr. med. Dipl.-Phys. F. Schöndube

Herrn PD Dr. med. H. Dörge

Herrn Dr. med. C. Sellin

Abt. Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie

im Hause

Erl..... Robert-Koch-Straße 40

D-37075 Göttingen

Telefon: Referent/in +49(0)5 51 39-86 44

Sekretariat +49(0)5 51 39-66 29

Telefax: +49(0)5 51 39-95 36

Internet: www.mi.med.uni-goettingen.de/ethik

E-Mail: ethik@med.uni-goettingen.de

Datum: 23. 2. 2007 br-fe

**Antragsnummer:** 12/6/06 (beim Schriftwechsel bitte stets angeben)

**Studientitel:** Einfluss des Gravitational Platelet Separation System (GPS<sup>TM</sup>-System) im Hinblick auf Wundheilungsstörungen und Infektionen des Sternums nach medianer Sternotomie bei herzchirurgischem Eingriff – Prüfplan-Code: 11011979 – EudraCT-Nr.: 2006-001901-28

**Prüfärzte:** Prof. Dr. med. Dipl.-Phys. F. A. Schöndube, PD Dr. med. H. Dörge, Dr. med. Ch. Sellin, Abt. Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie

**LKP für Deutschland:** Prof. Dr. med. Dipl.-Phys. F. A. Schöndube, PD Dr. med. H. Dörge, Dr. med. Ch. Sellin, Abt. Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Universität Göttingen

Sehr geehrter Herr Kollege Schöndube, sehr geehrter Herr Kollege Dörge, sehr geehrter Herr Kollege Sellin, zu dem oben genannten Vorhaben bestehen nunmehr keine ethischen oder rechtlichen Bedenken.

Die Ethik-Kommission wünscht Ihnen zur Durchführung der Studie viel Erfolg.

Die Ethik-Kommission weist darauf hin, dass die ärztliche und juristische Verantwortung bei den jeweiligen Prüfärzten verbleibt. An der Beratung und Beschlussfassung haben die im Anhang aufgeführten Mitglieder der hiesigen Ethik-Kommission teilgenommen. Es wird bestätigt, dass Prüfärzte, die an der o.g. Studie beteiligt sind, nicht an der Abstimmung teilgenommen haben. Die zustimmende Bewertung ist für die im Anhang aufgeführten Personen/Einrichtungen gültig. Eine Änderung der lokalen Prüfstellen ist der hiesigen Ethik-Kommission und der jeweils lokal zuständigen Ethik-Kommission mitzuteilen. Auf die Einhaltung einschlägiger Gesetze und Rechtsvorschriften wird hingewiesen. Die nach Rechtslage notwendigen Unterrichtungen (u. A. Prüfplanänderungen, entsprechende Zwischenfallsereignisse, neue Datenlage, Nachmeldung von Prüfzentren, Jahresbericht, Abschlussbericht) sind den jeweils zuständigen Ethik-Kommissionen unverzüglich vorzulegen. Die Ethik-Kommission bestätigt, dass sie auf Grundlage nationaler Gesetze, Vorschriften sowie der GCP/ICH-Richtlinie arbeitet. Gegen die vorliegende Stellungnahme kann innerhalb von einem Monat nach Bekanntmachung Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist schriftlich bei der Geschäftsstelle der federführenden Ethik-Kommission zusammen mit einer Begründung einzureichen.

Mit freundlichen Grüßen

  
Prof. Dr. med. J. Brockmüller  
Vorsitzender der Ethik-Kommission

## 6.4 Patienteninformation

Zentrum Chirurgie  
Klinik und Poliklinik für  
Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dipl.-Physiker Friedrich Schöndube

### - Patienteninformation zur Studie -

„Einfluss des Gravitational Platelet Separation System (GPS™-System) im Hinblick auf Wundheilungsstörungen und Infektionen des Sternums nach medianer Sternotomie bei herzchirurgischem Eingriff.“

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

zur Behandlung Ihrer Herzerkrankung ist bei Ihnen eine Herzoperation vorgesehen. Als Zugangsweg wird in der Regel das Brustbein der Länge nach durchtrennt und am Ende des operativen Eingriffs mit Hilfe von Drähten wieder verschlossen. In seltenen Fällen können Wundheilungsstörungen des Brustbeins und daraus resultierende Komplikationen auftreten.

Häufigste Ursache ist eine Infektion des Brustbeins durch bestimmte Bakterienspezies. Weiterhin sind eine Reihe von Risikofaktoren bekannt, die eine Wundheilungsstörung des Brustbeins hervorrufen können. Im Falle des Auftretens einer Wundheilungsstörung des Brustbeins stehen verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung, z.B. der gezielte Einsatz von Antibiotika, spezielle Verbandstechniken oder ein erneuter chirurgischer Eingriff.

Wir möchten in dieser wissenschaftlichen Untersuchung mit Ihrer Mithilfe untersuchen, ob durch die spezielle Aufbereitung und Gabe Ihrer körpereigenen Blutplättchen die Häufigkeit von Wundheilungsstörungen im Bereich des Brustbeins und der damit verbundenen Komplikationen bei Patienten mit Risikofaktoren reduziert werden kann. Hierzu werden Sie vor der Operation sowie am 3., 6., 9. und 30. Tag nach der Operation von einem Arzt körperlich untersucht und der Zustand des Brustbeins wird beurteilt. Außer den routinemäßig durchgeführten Untersuchungen (Blutabnahmen, Röntgen des Brustkorbes, Lungenfunktionstest, Elektrokardiographie und Ultraschall des Herzens) sind keine weiteren Untersuchungen notwendig. Diese Verfahren, die bei vorschriftsmäßiger Anwendung als risikoarm einzustufen sind, werden in unserer Klinik häufig durchgeführt.

Bei der Medikamentengabe besteht prinzipiell die Gefahr einer allergischen Reaktion. Die Dosierung und die ortsbezogene Gabe der verwendeten Materialien lassen schwerwiegendere Nebenwirkungen jedoch sehr unwahrscheinlich erscheinen.

Der routinemäßige Ablauf Ihrer Operation und die weitere Behandlung werden durch die Teilnahme an der Studie nicht beeinträchtigt.

Nach Ihrer Genesung wird der Verlauf der Wundheilung im Bereich des Brustbeins ausgewertet. Durch Ihre Zustimmung zur Teilnahme an dieser Studie geben Sie uns die Möglichkeit unser Wissen und unsere Erfolge im Hinblick auf eine Verbesserung der Wundheilung des Brustbeins zu erweitern und zu veröffentlichen.

Wir möchten Sie darauf hinweisen, dass Ihre persönlichen Daten streng vertraulich und unter Beachtung der Schweigepflicht und der Auflagen des Datenschutzes erfasst und ausgewertet werden. Bei Weitergabe an Dritte bzw. Veröffentlichungen der Daten wird dies ausschließlich in anonymisierter Form erfolgen.

Es ist Ihnen natürlich jederzeit und ohne Angaben von Gründen möglich, von der Teilnahme an der Untersuchung zurückzutreten. Hierbei entstehen Ihnen keinerlei Nachteile für Ihre Behandlung.

Wir wünschen Ihnen eine erfolgreiche Operation und baldige Genesung.

Mit freundlichen Grüßen,

Prof. Dr. med. Dipl.-Phys. F.A. Schöndube  
(Direktor der Klinik)

Dr. med. J.D. Schmitto  
(Stationsarzt)

Hr. S. Vyska  
(Assistenzarzt)

## 6.5 Einwilligungs- und Datenschutzerklärung

Zentrum Chirurgie  
Klinik und Poliklinik für  
Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dipl.-Physiker Friedrich Schöndube

### - Einwilligungs- und Datenschutzerklärung -

„Einfluss des Gravitational Platelet Separation System  
(GPS™-System) im Hinblick auf Wundheilungsstörungen und Infektionen des Sternums  
nach medianer Sternotomie bei herzchirurgischem Eingriff.“

Patientenaufkleber / Patientencode

Hiermit erkläre ich mich einverstanden, an der Studie „Einfluss des Gravitational Platelet Separation System (GPS™-System) im Hinblick auf Wundheilungsstörungen und Infektionen des Sternums (Brustbeins) nach medianer Sternotomie bei herzchirurgischem Eingriff“ teilzunehmen. Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, d.h. ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

#### *Einwilligungserklärung zum Datenschutz (Arzneimittelgesetz)*

1) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung erhobene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, in Papierform und auf elektronischen Datenträgern im Universitätsklinikum Göttingen aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden:

- a) an den Sponsor Biomet GmbH Deutschland oder eine von dieser beauftragten Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung.
- b) im Falle unerwünschter Ereignisse: an den Sponsor Biomet GmbH Deutschland, an die jeweils zuständige Ethik-Kommission und die zuständige Bundesoberbehörde, dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, sowie von dieser an die Europäische Datenbank.

Einwilligungs- und Datenschutzerklärung  
Seite 1

2) Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Sponsors Biomet GmbH Deutschland sowie die zuständigen inländischen und ausländischen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

3) Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten, insbesondere der Angaben über meine Gesundheit, ist unwiderruflich. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung an der Studie teilzunehmen erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten ohne Namensnennung weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um

- a) Wirkungen des zu prüfenden Arzneimittels festzustellen,
- b) sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werde,
- c) der Pflicht zur Vorlage vollständiger Zulassungsunterlagen zu genügen.

4) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden, wie es die Vorschriften über die klinische Prüfung von Arzneimitteln bestimmen. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

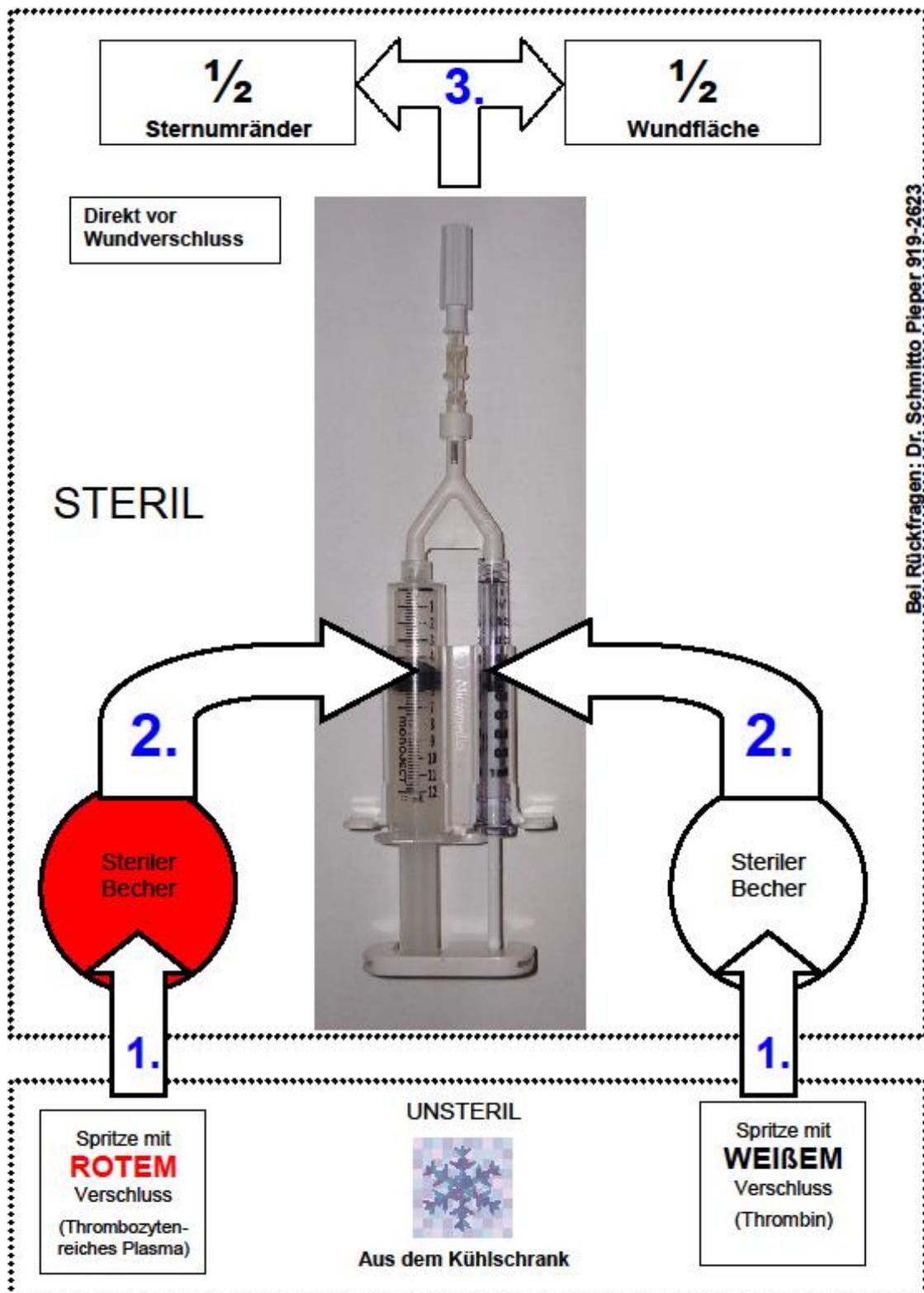
5) Ich bin über folgende gesetzliche Regelung informiert: Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten für die in Nr. 3 a) bis c) genannten Zwecke noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.

Göttingen, den \_\_\_\_\_

Ort, Datum, Unterschrift des Patienten

\_\_\_\_\_  
Prüfarzt

## 6.6 Schematische Darstellung der Arbeitsschritte vor Applikation



## 6.7 Untersuchungsbogen der Verlaufskontrolle an Tag 30

### GPS – STUDIE

Dieses Formular bitte dem Entlassungsbrief an die  
Universitätsmedizin Göttingen, THG-Chirurgie, Fr. Gullatz beifügen oder per Fax: 0551-398375.

Behandelnde Klinik:

Behandelnder Arzt: .....

Patient      Name, Vorname:  
Geburtsdatum:  
OP-Datum:  
  
Behandlungszeitraum: .....

#### Untersuchungsbefund vom ..... (30.Tag postOP)

- |                                 |  |  |                    |                   |
|---------------------------------|--|--|--------------------|-------------------|
| 1. Entlassungslabor:<br>(Kopie) | Quick<br>PTT<br>Fibrinogen<br>Kleines BB | Bilirubin<br>Harnsäure<br>Harnstoff<br>Krea i.S. | CRP<br>CK<br>CK-MB | AST<br>ALT<br>gGT |
|---------------------------------|--|--|--------------------|-------------------|
2. Wunddokumentation Sternum:
- reizlos
  - sezernierend:       blutig       serös
  - eiternd
  - nekrotisch
  - Größe des Defekts: .....
  - Sonstiges: .....
3. Sternumstabilität:
- stabil
  - crepitierend
  - revisionsbedürftig
4. Karnofsky-Index zum Allgemeinbefinden des Patienten:
- 100 % Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung
  - 90 % minimale Krankheitssymptome
  - 80 % normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung
  - 70 % eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich alleine versorgen
  - 60 % gelegentliche fremde Hilfe
  - 50 % krankenschwache und ärztliche Hilfe, nicht dauernd bettlägrig
  - 40 % bettlägrig, spezielle Pflege erforderlich
  - 30 % schwerkrank, Krankenhauspflege notwendig
  - 20 % Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich
  - 10 % moribund, Krankheit schreitet schnell fort

## 6.8 Datentabelle

In der folgenden Datentabelle sind alle Untersuchungsmerkmale binär codiert, sodass

allgemein gilt:                    0 nein / Merkmal liegt nicht vor  
     1 ja / Merkmal liegt vor

Für alle weiteren Merkmale gilt die nachstehende Legende:

Nr.	Patientennummer (forlaufend)
Randomisierungsgruppe	zugeloste Gruppe gem. Prüfplan (präoperativ)
	0 Kontrollgruppe
	1 Interventionsgruppe
tatsächliche Gruppe	tatsächliche Gruppe (postoperativ)
	0 Kontrollgruppe
	1 Interventionsgruppe
Ausschlussursachen	0 kein Ausschluss
	1 Reanimation
	2 Thorax apertum
	3 Revision bei Blutung
	4 Revision bei Malfunktion Prothese/Bypass
	5 Transfusionszwischenfall
	6 Doppelstudie
	7 Tod
Geschlecht	0 männliches Geschlecht
	1 weibliches Geschlecht
andere Operation	0 keine andere OP
	1 Carotis+ACVB
	2 Klappe+Carotis
	3 Klappe+Carotis+ACVB
	4 Myektomie
	5 linksatriales Myxom
	6 Myektomie+Klappe
	7 ACVB+Vorhofseptum

HLM Zeit	Herz-Lungenmaschinen-Zeit in Minuten
Wundbefund	0 reizlos 1 gerötet, ödematös, sekretorisch, blutig 2 eitrig, dehiszent, nekrotisch
Stabilität	0 stabil 1 crepitierend 2 instabil
Gehstrecke	0 keine Gehstrecke 1 Zimmer 2 Flur 3 Krankensebene 4 freie Gehstrecke
Ankleiden	0 fremd durch Pflegepersonal 1 teilweise selbst mit Unterstützung 2 selbstständig
Körperpflege	0 fremd durch Pflegepersonal 1 selbstständig im Bett 2 selbst am Waschbecken sitzend 3 selbst am Waschbecken stehend
Nahrungsaufnahme	0 fremd durch Pflegepersonal 1 selbstständig im Bett 2 selbstständig am Tisch
Toilettengang	0 Blasenkatheter 1 Urinflasche / Steckbecken 2 Toilettenstuhl 3 Toilette
Ruhschmerz	auf visueller Analogskala (VAS 0-10)
Aktivitätsschmerz	auf visueller Analogskala z. B. Husten (VAS 0-10)
Hämoglobin	g/dl
Leukozyten	tsd/ $\mu$ l
Thrombozyten	tsd/ $\mu$ l
CRP	mg/l

Nr.	Randomisierung			Patientencharakterisierung																Revision bei WHS						Blutverlust			Tag 3																							
	Randomisierungsgruppe	tatsächl. Gruppe	Ausschlussursachen	Ausschluss (Tage postOP)	Alter (Jahre)	BMI (kg/m²)	Geschlecht	art. Hypertonus	Diabetes mellitus	COPD	Dialyse	Ejektionsfraktion < 35%	Nikotinanamnese	Nikotinmenge (py)	Kamotsky präOP (%)	Bypass-OP	Klappen-OP	Bypass+Klappe	andere Operation	Anzahl IMA	Anzahl Grats	Schnitt- Naht-Zeit (min)	HLM Zeit (min)	Aortenklappenzeit (min)	Revision bei WHS	Revision (Tage postOP)	DSWI	SSWI	Instabilität	Blutverlust (ml)	Anzahl EK intraOP	Anzahl EK postOP	Aufenthaltsdauer (Tage)	Wundbedlnd T3	Stabilität T3	Gehstrecke T3	Ankleiden T3	Körperpflege T3	Nahrungsaufnahme T3	Toiletengang T3	Fuheschmerz T3	Aktivitätsschmerz T3										
1	1	0	0	0	74	31,1	1	1	0	0	0	0	0	0,0	80	1	0	0	0	1	4	208	119	74	0	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1							
2	1	0	0	0	74	20,8	1	1	0	0	0	0	0	25,0	80	1	0	0	0	0	1	294	109	53	0	0	0	0	0	0	0	22	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1							
3	1	0	0	0	75	33,8	0	1	1	0	0	0	0	56,0	70	0	0	0	0	0	1	221	111	81	1	1	1	0	0	0	0	80	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	2						
4	0	1	0	0	71	32,8	1	1	0	0	0	0	0	25,0	70	1	0	0	0	1	4	284	131	80	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	4	4							
5	1	1	0	0	57	27,7	0	1	1	0	0	0	0	25,0	90	1	0	0	0	4	269	136	86	0	0	0	0	0	0	0	19	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	2	5	5								
6	1	1	0	0	70	20,5	0	1	0	0	0	0	0	50,0	80	0	0	0	0	2	284	212	105	0	0	0	0	0	0	0	16	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	4	4								
7	0	0	0	0	75	30,0	1	0	0	0	0	0	0	1,0	80	0	0	0	0	0	245	163	113	0	0	0	0	0	0	0	15	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	4	5								
8	0	0	0	0	64	20,0	0	1	0	1	0	0	0	36,0	80	0	0	0	1	5	208	96	50	0	0	0	0	0	0	0	35	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	2	1	4							
9	1	1	0	0	81	27,7	0	1	0	0	0	0	0	60,0	80	1	0	0	0	1	158	68	36	1	1	1	0	0	0	0	23	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0							
10	1	1	0	0	56	34,1	0	1	1	0	0	0	0	5,0	70	0	0	0	0	2	315	237	139	1	1	1	0	0	0	0	78	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0							
11	0	0	7	0	68	29,4	0	1	1	0	0	0	0	5,0	70	0	0	0	0	1	375	218	119	0	0	0	0	0	0	0	13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0						
12	0	0	0	0	71	29,8	0	1	1	0	0	0	0	75,0	80	0	0	0	2	353	128	79	0	0	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0						
13	1	1	0	0	82	34,4	1	1	0	0	0	0	0	0,0	50	0	0	0	0	0	169	84	51	0	0	0	0	0	0	0	17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0						
14	1	1	0	0	66	25,8	0	1	0	0	0	0	0	1,0	80	0	0	0	0	0	206	123	88	0	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0					
15	0	0	0	0	74	32,4	1	1	0	0	0	0	0	80	0	1	0	0	0	0	229	126	90	0	0	0	0	0	0	0	21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
16	0	0	3	1	67	34,3	0	1	1	0	0	0	0	25,0	90	1	0	0	0	4	238	147	99	0	0	0	0	0	0	0	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
17	0	0	0	0	77	27,9	1	1	0	0	0	0	0	45,0	90	1	0	0	0	1	455	158	105	0	0	0	0	0	0	0	34	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
18	1	1	4	2	47	25,6	0	1	0	0	0	0	0	1,0	80	0	0	0	0	1	120	0	0	0	0	0	0	0	0	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
19	0	0	0	0	69	26,0	1	1	0	0	0	0	0	0,0	80	1	0	0	0	5	229	121	73	0	0	0	0	0	0	0	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
20	1	1	0	0	66	26,6	0	1	0	0	0	0	0	30,0	80	0	0	0	0	0	282	178	98	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
21	1	1	0	0	69	25,9	0	1	0	0	0	0	0	2,0	80	0	0	0	0	3	338	208	158	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
22	1	1	0	0	68	32,3	0	1	0	0	0	0	0	77,5	60	1	0	0	0	0	209	130	80	0	0	0	0	0	0	0	13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
23	0	0	0	0	68	25,9	0	1	0	0	0	0	0	1,0	80	0	0	0	0	0	353	167	89	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
24	0	0	0	0	62	27,7	0	1	0	0	0	0	0	40,0	80	1	0	0	0	4	232	134	95	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
25	1	0	6	0	76	28,1	0	1	1	0	0	0	0	0,0	70	1	0	0	0	1	315	163	87	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
26	0	0	0	0	69	25,6	0	1	0	0	0	0	0	2,0	80	0	0	0	0	5	283	160	101	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
27	0	0	0	0	72	28,1	1	1	0	0	0	0	0	1,0	80	0	0	0	0	0	222	105	72	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
28	1	1	0	0	65	28,7	0	1	0	0	0	0	0	5,0	90	1	0	0	0	4	282	150	88	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
29	0	0	1	0	78	22,9	1	1	0	0	0	0	0	15,0	60	1	0	0	0	3	254	106	68	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
30	0	1	0	0	75	28,3	1	1	0	0	0	0	0	0,0	70	1	0	0	0	4	214	100	53	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
31	1	1	0	0	77	24,8	0	1	0	0	0	0	0	0,0	70	0	0	0	0	5	380	137	113	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
32	1	0	0	0	73	30,6	0	1	0	0	0	0	0	0,0	70	1	0	0	0	4	229	100	66	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
33	1	1	3	0	79	20,7	0	1	0	0	0	0	0	25,0	70	0	0	0	0	1	363	91	51	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
34	1	1	4	5	69	31,2	0	1	0	0	0	0	0	0,0	90	1	0	0	0	1	168	92	51	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
35	0	0	7	2	68	23,5	0	1	0	0	0	0	0	0,0	90	1	0	0	0	2	466	192	78	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
36	0	0	0	0	31	23,5	0	1	0	0	0	0	0	0,0	90	0	0	0	0	0	256	147	78	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
37	1	1	0	0	63	27,7	0	1	0	0	0	0	0	0,0	80	1	0	0	0	5	271	160	102	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
38	0	0	0	0	72	21,8	1	1	0	0	0	0	0	0,0	80	1	0	0	0	0	272	196	144	0	0	0</																										











Nr.	Tag 6										Tag 9										Tag 30										Labor präOP			Labor Tag 3			Labor Tag 6			Labor Tag 9			Labor Tag 30		
	Stabilität T6	Gehstrecke T6	Ankleiden T6	Körperpflege T6	Nahrungsaufnahme T6	Toiletengang T6	Ruheschmerz T6	Aktivitätsschmerz T6	Wundbefund T6	Stabilität T9	Gehstrecke T9	Ankleiden T9	Körperpflege T9	Nahrungsaufnahme T9	Toiletengang T9	Ruheschmerz T9	Aktivitätsschmerz T9	Wundbefund T9	Stabilität T30	Abschlussuntersuchung (Tage postOP)	Kamotsky T30 (%)	Hämoglobin T0	Leukozyten T0	Thrombozyten T0	CRP T0	Hämoglobin T3	Leukozyten T3	Thrombozyten T3	CRP T3	Hämoglobin T6	Leukozyten T6	Thrombozyten T6	CRP T6	Hämoglobin T9	Leukozyten T9	Thrombozyten T9	CRP T9	Hämoglobin T30	Leukozyten T30	Thrombozyten T30					
1	0	2	2	3	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100	13,0	6,6	239	2,0	9,5	11,1	164	235,1	11,0	13,6	392	81,0	10,3	9,6	333	198,7	11,6	7,3	229					
2	1	0	0	3	2	3	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20	13,0	7,3	308	2,0	9,5	11,1	164	235,1	11,0	13,6	392	81,0	10,3	9,6	333	198,7	11,6	7,3	229					
3	1	0	0	3	2	3	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20	13,0	7,3	308	2,0	9,5	11,1	164	235,1	11,0	13,6	392	81,0	10,3	9,6	333	198,7	11,6	7,3	229					
4	1	0	0	3	2	3	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20	13,0	7,3	308	2,0	9,5	11,1	164	235,1	11,0	13,6	392	81,0	10,3	9,6	333	198,7	11,6	7,3	229					
5	0	4	2	3	2	3	3	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30	10,2	6,0	253	17,1	9,3	10,6	249	113,4	11,6	12,1	431	69,7	11,6	12,5	500	47,3	11,2	7,4	423					
6	1	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	32	7,0	14,6	7,6	210	2,0	8,8	16,3	66	100,6	8,6	12,0	133	76,8	14,2	22,5	662	51,8	9,8	8,6	271				
7	1	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	38	7,0	11,9	8,4	319	4,4	8,9	12,5	245	105,2	12,7	17,9	529	76,8	14,2	22,5	662	51,8	9,8	8,6	271					
8	1	0	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30	12,6	10,7	372	0,4	9,0	14,8	169	133,3	10,7	17,3	406	110,7	11,1	21,4	705	153,3	8,4	10,2	614						
9	1	0	1	2	3	2	3	0	1	1	2	3	2	3	2	3	0	6	0	0	14,5	11,3	295	2,0	10,2	12,5	281	198,8	12,4	15,8	477	99,5	12,2	23,3	610	158,8	11,4	19,1	516						
10	0	0	1	2	3	1	0	0	1	2	3	2	3	2	3	0	2	0	0	10,3	8,9	257	18,2	8,6	14,3	133	9,3	8,1	24,3	123,8	11,4	19,1	516	158,8	11,4	19,1	516								
11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15,2	6,7	155	2,1	7,9	16,6	37	9,9	15,0	42	120,3	9,5	29,4	43	115,9	10,7	5,7	222								
12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	70	14,5	6,9	237	27,5	8,2	15,0	132	126,5	9,8	13,3	247	64,8	10,3	15,6	335	48,7	10,7	5,7	222						
13	0	0	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	8	0	0	60	12,0	10,2	397	27,5	8,2	15,0	132	126,5	9,8	13,3	247	64,8	10,3	15,6	335	48,7	10,7	5,7	222						
14	0	0	4	2	3	2	3	0	4	2	3	2	3	2	3	0	2	0	0	12,2	6,4	170	5,9	9,3	7,8	149	181,2	10,2	7,3	273	139,0	11,6	9,7	406	109,2	11,6	9,7	406							
15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11,6	8,0	238	6,3	9,5	16,1	132	8,7	11,4	171	11,2	7,7	292	99,2	11,8	9,7	406	109,2	11,6	9,7	406					
16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15,2	6,0	201	2,2	7,4	11,0	58	96,6	8,5	9,5	96	41,6	10,0	9,0	204	21,7	12,0	8,7	445							
17	0	0	0	1	1	2	5	0	0	1	2	1	2	1	2	0	5	0	0	70	9,5	7,0	492	3,1	7,4	11,0	58	96,6	8,5	9,5	96	41,6	10,0	9,0	204	21,7	12,0	8,7	445						
18	0	0	0	1	1	2	5	0	0	1	2	1	2	1	2	0	5	0	0	14,9	9,8	320	2,3	7,4	11,0	58	96,6	8,5	9,5	96	41,6	10,0	9,0	204	21,7	12,0	8,7	445							
19	0	1	2	2	2	3	0	4	1	0	2	3	2	3	0	3	0	0	0	90	10,9	6,5	227	2,0	10,8	12,6	136	117,8	11,1	9,3	210	40,4	11,3	11,0	394	14,8	11,1	8,8	359						
20	0	0	2	3	2	3	0	4	1	0	2	3	2	3	0	3	0	0	0	60	14,9	6,1	243	2,0	9,8	7,8	133	158,1	11,6	7,9	279	11,0	11,1	8,8	359	14,8	11,1	8,8	359						
21	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	80	14,6	9,3	182	2,0	7,7	7,9	65	8,4	11,0	17,7	91,2	11,5	15,3	563	33,2	11,5	15,3	563							
22	0	0	1	2	3	2	3	0	5	1	0	1	2	3	0	6	0	0	0	80	13,1	5,3	141	2,4	8,7	10,8	111	105,9	9,9	7,3	204	52,3	10,5	8,1	339	33,6	11,5	15,3	563						
23	0	0	1	2	3	2	3	0	5	1	0	1	2	3	0	6	0	0	0	80	12,3	6,0	254	4,1	9,8	10,0	46	110,4	9,7	11,6	141	92,8	10,9	13,3	488	125,7	10,5	6,4	253						
24	0	0	2	3	2	3	0	3	0	0	2	3	2	3	0	2	0	0	0	100	13,1	5,7	265	2,0	8,7	10,4	195	110,4	10,5	6,6	351	66,0	10,9	6,4	533	18,5	12,5	3,6	293						
25	0	0	2	3	2	3	0	5	0	0	2	3	2	3	0	2	0	0	0	60	14,0	6,8	236	2,0	9,3	8,9	144	130,3	9,7	8,0	318	49,0	10,0	9,0	204	21,7	12,0	8,7	445						
26	0	0	2	3	2	3	0	5	0	0	2	3	2	3	0	2	0	0	0	90	13,6	7,5	165	2,0	10,4	8,8	114	118,2	10,8	8,1	187	28,1	11,4	5,5	221	17,3	11,4	5,5	221						
27	0	0	1	2	2	2	3	0	6	1	0	2	3	2	3	0	5	0	0	30	13,6	6,2	236	2,0	7,7	10,9	77	129,9	11,2	7,5	191	173,4	11,2	9,0	341	110,7	11,7	10,0	265						
28	0	0	2	2	2	2	3	0	4	2	3	2	3	2	3	0	9	0	0	90	14,6	5,2	218	2,4	9,2	6,4	135	131,1	10,9	7,2	315	43,6	10,5	6,3	361	16,6	12,2	5,4	235						
29	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12,8	6,3	200	2,4	9,2	6,4	135	131,1	10,9	7,2	315	43,6	10,5	6,3	361	16,6	12,2	5,4	235							
30	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	90	13,6	7,5	165	2,0	10,4	8,8	114	118,2	10,8	8,1	187	28,1	11,4	5,5	221	17,3	11,4	5,5	221						
31	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	28	50	12,0	2,1	129	21,0	9,6	1,2	23	185,1	9,2	2,1	26	74,6	9,7	6,4	79	28,4	9,9	9,0	192						
32	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	35	80	17,2	8,3	294	2,0	11,0	13,6	192	159,7	11,9	8,3	349	44,6	11,0	9,5	373	22,0	13,5	7,0	399						
33	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10,5	8,4	503	3,0	10,5	8,4	503	3,0	10,5	8,4	503	3,0	10,5	8,4	503	3,0	10,5	8,4	503	3,0	10,5	8,4	503			
34	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15,4	11,5	317	13,7	11,7	11,6	25	204,2	11,7	11,6	25	204,2	11,7	11,6	25	204,2	11,7	11,6	25	204,2						
35	0	0	2	3	2	3	0	6	0	0	4	2	3	2	3	0	4	0	0	80	15,8	4,8	208	2,0	11,4	9,0	172	231,0	12,1	8,6	580	31,5	12,6	4,5	245	18,7	13,0	6,7	238						
36	0	0	2	3	2	3	0	6	0	0	4	2	3	2	3	0	4	0	0	35	80	13,2	6,9	243	28,8	11,3	10,2	153	141,9	12,5	13,1	354	36,3	12,0	10,2	426	18,7	13,0	6,7	238					
37	0	0	2	3	2	3	0	6	0	0	4	2	3	2	3	0	4	0	0	60	13,9	7,9	294	2,0	8,4	14,0	117	117,8	11,8	10,3	251	122,0	12,0	9,1	416	92,0	11,9	14,4	342						
38	1	0	2	2	2	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15,9	4,5	341	5,3	10,0	11,1	98	127,9	9,8	9,8	200	102,0	10,4	9,7	404	71,1	11,5	8,6	179							
39	0	0	2	3	2	3	0	6	0	0	4	2	3	2	3	0	4	0	0	70	12,4	8,5	169	2,0	10,0	11,1	98	127,9	9,8	9,8	200	102,0	10,4	9,7	404	71,1	11,5	8,6	179						
40	0	0	2	3	2	3	0	6	0	0	4	2	3	2	3	0	4	0	0	90	13,2	4,5	166	2,0	10,9	7,5	146	204,8	10,6																





Nr.	Tag 6										Tag 9										Tag 30										Labor präOP			Labor Tag 3			Labor Tag 6			Labor Tag 9			Labor Tag 30			
	Stabilität T6	Gehstrecke T6	Ankleiden T6	Körperpflege T6	Nahrungsaufnahme T6	Toiletengang T6	Ruheschmerz T6	Aktivitätsschmerz T6	Wundfund T6	Stabilität T9	Gehstrecke T9	Ankleiden T9	Körperpflege T9	Nahrungsaufnahme T9	Toiletengang T9	Ruheschmerz T9	Aktivitätsschmerz T9	Wundfund T9	Stabilität T9	Wundfund T30	Stabilität T30	Abschlussuntersuchung (Tage postOP)	Kamatsky T30 (%)	Hämoglobin T0	Leukozyten T0	Thrombozyten T0	Thrombozyten T3	Hämoglobin T3	Leukozyten T3	Thrombozyten T3	Thrombozyten T6	Hämoglobin T6	Leukozyten T6	Thrombozyten T6	Thrombozyten T9	Hämoglobin T9	Leukozyten T9	Thrombozyten T9	Thrombozyten T30	Hämoglobin T30	Leukozyten T30					
151	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	35	100	14,7	5,1	174	2,0	10,2	172	220,7	10,0	6,5	220	79,4	10,9	8,6	365	29,7	10,7	8,1	228					
152	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	35	100	14,8	7,3	199	7,9	9,2	175	220,7	11,7	10,2	290	82,9	11,7	10,2	384	28,6	10,7	8,1	228					
153	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	29	80	15,2	8,1	174	8,1	11,6	166	58,1	11,4	13,3	356	45,9	12,0	11,0	549	33,0	12,8	5,7	460					
154	1	0	1	1	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	27	80	14,2	6,1	306	2,0	8,1	142	166	58,1	11,4	13,3	356	45,9	12,0	11,0	549	33,0	12,8	5,7	460				
155	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	33	60	10,7	9,8	500	46,2	9,9	7,0	225	247,7	12,5	9,4	339	87,1	13,0	8,8	436	114,6	11,7	10,2	384	28,6	10,7	8,1	228
156	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	32	70	15,9	9,9	185	6,6	8,5	10,0	84	127,9	9,5	10,8	178	42,8	11,7	10,2	384	28,6	10,7	8,1	228				
157	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	32	70	15,2	7,6	280	3,3	8,8	11,9	181	108,4	10,6	13,7	422	76,0	9,8	11,5	492	91,7	11,7	10,2	384	28,6	10,7	8,1	228
158	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	29	90	14,1	3,6	213	32,6	9,5	10,0	248	287,2	12,0	12,7	652	110,4	12,1	11,4	869	63,3	13,7	5,5	318				
159	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	29	90	14,1	3,6	213	32,6	9,5	10,0	248	287,2	12,0	12,7	652	110,4	12,1	11,4	869	63,3	13,7	5,5	318				
160	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	42	80	14,5	7,5	199	2,0	8,9	10,4	153	149,9	11,0	7,8	296	37,5	10,0	6,7	326	13,7	10,2	10,2	384	28,6	10,7	8,1	228
161	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	42	80	12,9	7,3	281	4,3	9,1	11,1	322	225,0	10,2	12,2	555	96,0	10,3	9,2	700	59,2	9,8	7,8	448				
162	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	29	80	10,9	3,7	241	4,7	10,7	10,7	193	201,2	10,6	8,0	298	89,0	11,7	9,2	570	133,5	11,3	3,9	254				
163	1	0	4	2	3	2	3	4	7	1	0	4	2	3	2	3	2	3	2	3	2	34	90	15,7	6,2	215	2,9	9,4	10,4	214	203,3	10,7	11,7	411	90,7	10,7	9,4	543	39,3	13,5	9,7	263				
164	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	31	70	10,5	7,3	357	11,3	9,4	9,8	153	275,3	11,5	9,4	276	107,4	11,3	9,0	470	58,2	10,7	7,6	447				
165	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	36	80	13,6	7,1	272	6,0	12,6	11,0	260	150,8	11,5	8,6	309	46,0	12,1	9,9	448	66,2	11,8	7,9	348				
166	1	0	4	2	3	2	3	0	1	0	4	2	3	2	3	0	0	0	0	0	0	31	70	10,5	7,3	357	11,3	9,4	9,8	153	275,3	11,5	9,4	276	107,4	11,3	9,0	470	58,2	10,7	7,6	447				
167	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	29	70	13,4	4,2	135	2,2	7,6	10,1	116	137,6	12,4	9,0	280	63,3	10,7	6,9	431	50,7	11,2	5,1	245				
168	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	31	70	13,1	6,8	285	33,7	11,7	11,0	277	219,4	13,0	12,4	571	68,1	11,7	8,6	484	22,1	11,4	7,1	255				
169	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30	70	12,0	7,9	266	14,6	7,9	6,8	178	328,1	8,8	7,3	379	133,3	9,2	8,9	514	62,5	9,5	5,1	280				
170	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	33	70	15,0	10,7	318	2,0	8,9	8,1	233	137,2	9,4	5,6	395	28,8	10,4	6,8	423	12,5	13,1	7,2	248				
171	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	33	70	13,0	6,7	282	2,0	9,1	7,4	214	91,6	10,4	6,5	332	17,9	11,4	10,2	384	28,6	10,7	8,1	228				
172	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	37	90	12,8	4,6	239	2,0	9,5	11,4	164	207,7	8,7	10,2	258	75,5	9,3	8,1	366	5,0	12,7	6,5	165				
173	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	28	100	13,7	7,0	166	11,0	9,4	12,8	224	237,6	9,8	8,5	294	91,6	10,4	9,9	462	40,8	10,9	6,9	345				
174	1	0	3	2	3	2	3	0	2	1	4	2	3	2	3	0	0	0	0	0	0	29	70	15,2	6,4	225	2,0	11,5	8,6	170	203,7	12,1	7,1	274	62,8	12,3	8,2	463	41,1	12,4	5,0	222				
175	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30	70	11,1	7,0	228	9,3	10,7	353	132,5	12,6	8,7	597	39,5	11,1	7,4	642	17,0	12,4	5,0	312					
176	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30	100	15,9	5,5	196	2,0	8,0	4,5	129	88,1	10,1	5,1	279	13,9	11,3	5,2	380	7,6	14,7	5,4	196				
177	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30	40	15,2	8,5	306	2,0	9,2	7,1	140	194,8	10,1	10,2	266	87,0	9,2	8,5	357	81,5	9,3	10,7	505				
178	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	43	60	13,5	9,6	302	8,1	10,0	5,3	171	176,7	10,8	7,3	263	44,8	11,4	10,2	396	51,8	12,0	7,4	335				
179	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	28	100	12,7	5,7	262	5,1	10,4	12,3	279	104,8	10,3	8,4	447	66,3	11,4	10,2	396	51,8	12,0	7,4	335				
180	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	32	100	13,6	8,8	178	2,0	11,9	10,2	130	214,4	11,6	8,6	228	42,4	12,0	10,0	296	53,0	12,7	6,5	165				
181	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30	90	14,6	6,1	178	2,0	9,8	11,2	92	141,0	8,7	7,6	233	62,9	9,2	8,0	372	24,6	10,8	6,0	293				
182	1	0	2	2	3	2	3	0	1	0	4	2	3	2	3	0	0	0	0	0	0	30	90	13,7	5,5	246	2,0	7,7	7,1	273	69,0	8,1	7,8	448	16,2	8,0	6,7	531	16,8	11,0	5,8	335				
183	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	42	60	13,3	5,6	259	8,7	8,3	9,1	85	92,5	9,5	7,3	105	37,7	13,7	11,5	251	28,5	11,5	4,8	161				
184	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	28	90	13,2	6,5	220	2,0	11,7	12,9	129	187,2	14,1	14,1	233	92,9	13,9	14,8	343	71,1	11,5	8,2	262				
185	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30	70	15,2	13,6	391	24,9	12,8	19,9	174	152,0	13,1	19,6	332	102,2	13,3	18,3	459	53,9	12,2	8,1	206				
186	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	31	90	15,0	10,2	290	4,8	10,1	16,2	238	89,7	10,7	15,1	75	52,1	10,2	12,1	422	44,9	12,1	8,2	391				
187	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	29	100	15,8	8,0	201	2,0	10,5	11,6	142	155,8	10,7	10,1	349	89,7	11,4	10,2	396	51,8							





## 7 Literaturverzeichnis

Ahmed M, Reffat SA, Hassan A, Eskander F (2017): Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Clean Diabetic Foot Ulcers. *Ann Vasc Surg* 38, 206-211

Alasmari FA, Tleyjeh IM, Riaz M, Greason KL, Berbari EF, Virk A, Baddour LM (2012): Temporal trends in the incidence of surgical site infections in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a population-based cohort study, 1993 to 2008. *Mayo Clin Proc* 87, 1054–1061

Alsousou J, Ali A, Willett K, Harrison P (2013): The role of platelet-rich plasma in tissue regeneration. *Platelets* 24, 173–182

Alvarez RH, Kantarjian HM, Cortes JE (2006): Biology of platelet-derived growth factor and its involvement in disease. *Mayo Clin Proc* 81, 1241–1257

Andrew JG, Hoyland JA, Freemont AJ, Marsh DR (1995): Platelet-derived growth factor expression in normally healing human fractures. *Bone* 16, 455–460

Anitua E, Aguirre JJ, Algorta J, Ayerdi E, Cabezasa AI, Orive G, Andia I (2008): Effectiveness of autologous preparation rich in growth factors for the treatment of chronic cutaneous ulcers. *J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater* 84, 415–421

Aykut K, Albayrak G, Kavala A, Guzeloglu M, Karaarslan K, Hazan E (2014): Early Repair of Sternal Instability Prevents Mediastinitis. *World J Cardiovasc Surg* 4, 13–16; URL: <http://doi.org/10.4236/wjcs.2014.42003> [Zugriff am 05.08.2017]

Badr M, Coulthard P, Alissa R, Oliver R (2010): The efficacy of platelet-rich plasma in grafted maxillae. A randomised clinical trial. *Eur J Oral Implantol* 3, 233–244

Bauer C: Blutstillung und Wundheilung. In: Klinker R, Silbernagl S (Hrsg.): *Lehrbuch der Physiologie: 55 Tabellen*. 4., korrigierte Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York 2003, 209–216

Beghi E, Gandolfo C, Ferrarese C, Rizzuto N, Poli G, Tonini MC, Vita G, Leone M, Logroscino G, Granieri E (2004): Bovine spongiform encephalopathy and Creutzfeldt-Jakob disease: facts and uncertainties underlying the causal link between animal and human diseases. *Neurol Sci* 25, 122–129

Bergel S (1909): Ueber Wirkungen des Fibrins. *Dtsch Med Wochenschr* 35, 663–665

- Bergel S (1928): Die biologische Bedeutung des Fibrins als Schutz- und Heilmittel des erkrankten Organismus und seine praktischtherapeutische Verwendung beim Menschen. *Dtsch Med Wochenschr* 54, 182–183
- Berghoff WJ, Pietrzak WS, Rhodes RD (2006): Platelet-rich plasma application during closure following total knee arthroplasty. *Orthopedics* 29, 590–598
- Bielecki TM, Gazdzik TS, Arendt J, Szczepanski T, Król W, Wielkoszynski T (2007): Antibacterial effect of autologous platelet gel enriched with growth factors and other active substances: an in vitro study. *J Bone Joint Surg Br* 89, 417–420
- Blair P, Flaumenhaft R (2009): Platelet alpha-granules: basic biology and clinical correlates. *Blood Rev* 23, 177–189
- Brennan M (1991): Fibrin glue. *Blood Rev* 5, 240–244
- Brightmore TG (1975): Proceedings: Haemostasis and healing following median sternotomy. *Br J Surg* 62, 152
- Broughton G 2nd, Janis JE, Attinger CE (2006a): The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg* 117 (Suppl 7), 12S-34S
- Broughton G 2nd, Janis JE, Attinger CE (2006b): Wound healing: an overview. *Plast Reconstr Surg* 117 (Suppl 7), 1e-S-32e-S
- Buchwald D, Kaltschmidt C, Haardt H, Laczkovics A, Reber D (2008a): Autologous platelet gel fails to show beneficial effects on wound healing after saphenectomy in CABG patients. *J Extra Corpor Technol* 40, 196–202
- Buchwald D, Reber D, Kaltschmidt C, Laczkovics A, Wiebalck A (2008b): Validierung eines Verfahrens zur Herstellung von autologem Thrombozyten-Gel. *Kardiotechnik* 17, 67–70
- Buja A, Zampieron A, Cavalet S, Chiffi D, Sandonà P, Vinelli A, Baldovin T, Baldo V (2012): An update review on risk factors and scales for prediction of deep sternal wound infections. *Int Wound J* 9, 372–386
- Bury MC: Einfluss des Gravitational Platelet Separation System (GPS™-System) im Hinblick auf Wundheilungsstörungen und Infektionen des Sternums nach medianer Sternotomie bei herzchirurgischem Eingriff an Patienten mit erhöhtem Risikoprofil. Med. Diss. Göttingen 2015

- Canonica S (2003): The use of human fibrin glue in the surgical operations. *Acta Biomed* 74 (Suppl 2), 21–25
- Carter MJ, Fylling CP, Parnell LK (2011): Use of platelet rich plasma gel on wound healing: a systematic review and meta-analysis. *Eplasty* 11, e38; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3174862/> [Zugriff am 05.08.2017]
- Chambless LB, Kistka HM, Parker SL, Hassam-Malani L, McGirt MJ, Thompson RC (2015): The relative value of postoperative versus preoperative Karnofsky Performance Scale scores as a predictor of survival after surgical resection of glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 121, 359-364
- Chang KV, Hung CY, Aliwarga F, Wang TG, Han DS, Chen WS (2014): Comparative effectiveness of platelet-rich plasma injections for treating knee joint cartilage degenerative pathology: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 95, 562–575
- Civinini R, Macera A, Nistri L, Redl B, Innocenti M (2011): The use of autologous blood-derived growth factors in bone regeneration. *Clin Cases Miner Bone Metab* 8, 25–31
- Clauss A (1957): Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens. *Acta Haematol* 17, 237–246
- Coller BS (1992): Antiplatelet agents in the prevention and therapy of thrombosis. *Annu Rev Med* 43, 171–180
- Coppinger JA, O'Connor R, Wynne K, Flanagan M, Sullivan M, Maguire PB, Fitzgerald DJ, Cagney G (2007): Moderation of the platelet releasate response by aspirin. *Blood* 109, 4786–4792
- Coskun D, Aytac J, Aydinli A, Bayer A (2005): Mortality rate, length of stay and extra cost of sternal surgical site infections following coronary artery bypass grafting in a private medical centre in Turkey. *J Hosp Infect* 60, 176–179
- Culver DH, Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG, Banerjee SN, Edwards JR, Tolson JS, Henderson TS (1991): Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med* 91 (3B), 152S-157S

- Danner BC, Zenker D, Didilis VN, Grossmann M, Stojanovic T, Seipelt R, Tirilomis T, Schöndube FA (2011): Transposition of greater omentum in deep sternal wound infection caused by methicillin-resistant Staphylococci, with differing clinical course for MRSA and MRSE. *Thorac Cardiovasc Surg* 59, 21–24
- Davidson J, Tong S, Hauck A, Lawson DS, da Cruz E, Kaufman J (2013): Kinetics of procalcitonin and C-reactive protein and the relationship to postoperative infection in young infants undergoing cardiovascular surgery. *Pediatr Res* 74, 413–419
- De Jonge S, de Vos RJ, Weir A, van Schie HT, Bierma-Zeinstra SM, Verhaar JA, Weinans H, Tol JL (2011): One-year follow-up of platelet-rich plasma treatment in chronic Achilles tendinopathy: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *AM J Sports Med* 39, 1623–1629
- De Pascale MR, Sommese L, Casamassimi A, Napoli C (2015): Platelet derivatives in regenerative medicine: an update. *Transfus Med Rev* 29, 52–61
- DelRossi AJ, Cernaianu AC, Vertrees RA, Wacker CJ, Fuller SJ, Cilley JH Jr, Baldino WA (1990): Platelet-rich plasma reduces postoperative blood loss after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 100, 281–286
- Dhillon RS, Schwarz EM, Maloney MD (2012): Platelet-rich plasma therapy - future or trend? *Arthritis Res Ther* 14, 219; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3580559/> [Zugriff am 05.08.2017]
- Diez C, Koch D, Kuss O, Silber RE, Friedrich I, Boergermann J (2007): Risk factors for mediastinitis after cardiac surgery - a retrospective analysis of 1700 patients. *J Cardiothorac Surg* 2, 23; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1891287/> [Zugriff am 05.08.2017]
- Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T (2009): Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol* 27, 158–167
- Dohan Ehrenfest DM, Andia I, Zumstein MA, Zhang CQ, Pinto NR, Bielecki T (2014): Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles Ligaments Tendons J* 4, 3–9
- Döll M: Postoperativer Blutverlust, Fremdblutverbrauch und Sternuminfektion bei Einsatz des autologen Thrombozytengels in der Herzchirurgie. Med. Diss. Halle 2000

- Dörge H, Sellin C, Bury MC, Drescher A, Seipelt R, Grossmann M, Danner BC, Schoendube FA (2013): Incidence of deep sternal wound infection is not reduced with autologous platelet rich plasma in high-risk cardiac surgery patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 61, 180–184
- Dresdale A, Rose EA, Jeevanandam V, Reemtsma K, Bowman FO, Malm JR (1985): Preparation of fibrin glue from single-donor fresh-frozen plasma. *Surgery* 97, 750–755
- Driver VR, Hanft J, Fylling CP, Beriou JM (2006): A prospective, randomized, controlled trial of autologous platelet-rich plasma gel for the treatment of diabetic foot ulcers. *Ostomy Wound Manage* 52, 68-87
- Eklund AM, Lyytikäinen O, Klemets P, Huotari K, Anttila VJ, Werkkala KA, Valtonen M (2006): Mediastinitis after more than 10,000 cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 82, 1784–1789
- El Oakley RM, Wright JE (1996): Postoperative mediastinitis: classification and management. *Ann Thorac Surg* 61, 1030–1036
- Englert SJ, Estep TH, Ellis-Stoll CC (2005): Autologous platelet gel applications during cardiovascular surgery: effect on wound healing. *J Extra Corpor Technol* 37, 148–152
- Eppley BL, Woodell JE, Higgins J (2004): Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing. *Plast Reconstr Surg* 114, 1502–1508
- Ereth MH, Oliver WC Jr, Beynen FM, Mullany CJ, Orszulak TA, Santrach PJ, Ilstrup DM, Weaver AL, Williamson KR (1993): Autologous platelet-rich plasma does not reduce transfusion of homologous blood products in patients undergoing repeat valvular surgery. *Anesthesiology* 79, 540-547
- Evers PD, Logan JE, Sills V, Chin AI (2014): Karnofsky performance status predicts overall survival, cancer-specific survival, and progression-free survival following radical cystectomy for urothelial carcinoma. *World J Urol* 32, 385–391
- Everts PA, Brown Mahoney C, Hoffmann JJ, Schönberger JP, Box HA, van Zundert A, Knappe JT (2006a): Platelet-rich plasma preparation using three devices: implications for platelet activation and platelet growth factor release. *Growth Factors* 24, 165–171
- Everts PA, Devilee RJ, Brown Mahoney C, Eeftinck-Schattenkerk M, Box HA, Knappe JT, van Zundert A (2006b): Platelet gel and fibrin sealant reduce allogeneic blood transfusions in total knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand* 50, 593–599

- Everts PA, Knape JT, Weibrich G, Schönberger JP, Hoffmann J, Overdevest EP, Box HA, van Zundert A (2006c): Platelet-rich plasma and platelet gel: a review. *J Extra Corpor Technol* 38, 174–187
- Everts PA, van Zundert A, Schönberger JP, Devilee RJ, Knape JT (2008): What do we use: platelet-rich plasma or platelet-leukocyte gel? *J Biomed Mater Res A* 85, 1135–1136
- Ferrari M, Zia S, Valbonesi M, Henriquet F, Venere G, Spagnolo S, Grasso MA, Panzani I (1987): A new technique for hemodilution, preparation of autologous platelet-rich plasma and intraoperative blood salvage in cardiac surgery. *Int J Artif Organs* 10, 47–50
- Filardo G, Kon E, Buda R, Timoncini A, Di Martino A, Cenacchi A, Fornasari PM, Giannini S, Marcacci M (2011): Platelet-rich plasma intra-articular knee injections for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 19, 528–535
- Filsoufi F, Castillo JG, Rahmanian PB, Broumand SR, Silvay G, Carpentier A, Adams DH (2009): Epidemiology of deep sternal wound infection in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 23, 488–494
- Fowler VG Jr, O'Brien SM, Muhlbaier LH, Corey GR, Ferguson TB, Peterson ED (2005): Clinical predictors of major infections after cardiac surgery. *Circulation* 112 (Suppl 9), I358-I365
- Friedman ND, Bull AL, Russo PL, Leder K, Reid C, Billah B, Marasco S, McBryde E, Richards MJ (2007): An alternative scoring system to predict risk for surgical site infection complicating coronary artery bypass graft surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol* 28, 1162–1168
- Friese G, Herten M, Scherbaum W: The use of autologous platelet concentrate activated by autologous thrombin (APC+) is effective and safe in the treatment of chronic diabetic foot ulcers: a randomized controlled trial. Paper presented at: Fifth International Symposium on the Diabetic Foot, Noordwijkerhout, 9. bis 12. Mai 2007; URL: [http://beforesurgery.com/wp-content/uploads/2016/02/info\\_woundcare.pdf](http://beforesurgery.com/wp-content/uploads/2016/02/info_woundcare.pdf) [Zugriff am 05.08.2017]
- Frojmovic MM, Milton JG (1982): Human platelet size, shape, and related functions in health and disease. *Physiol Rev* 62, 185–261
- Gallo I, Sáenz A, Artiñano E, Esquide J (2010): Autologous platelet-rich plasma: effect on sternal healing in the sheep model. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 11, 223–225

- Gardner MJ, Demetrakopoulos D, Klepchick PR, Mooar PA (2007): The efficacy of autologous platelet gel in pain control and blood loss in total knee arthroplasty. An analysis of the haemoglobin, narcotic requirement and range of motion. *Int Orthop* 31, 309–313
- Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM (1988): CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 16, 128–140
- Gaus W, Muche R: *Medizinische Statistik: Angewandte Biometrie für Ärzte und Gesundheitsberufe*. Schattauer, Stuttgart 2014
- Gaweda K, Tarczynska M, Krzyzanowski W (2010): Treatment of Achilles tendinopathy with platelet-rich plasma. *Int J Sports Med* 31, 577–583
- Geary JR, Kneeland Frantz V (1950): New absorbable hemostatic bone wax; experimental and clinical studies. *Ann Surg* 132, 1128–1137
- Gentile P, Bottini DJ, Spallone D, Curcio BC, Cervelli V (2010): Application of platelet-rich plasma in maxillofacial surgery: clinical evaluation. *J Craniofac Surg* 21, 900–904
- Gerrah R, Fogel M, Gilon D (2004): Aspirin decreases vascular endothelial growth factor release during myocardial ischemia. *Int J Cardiol* 94, 25–29
- Ghaffarpasand F, Shahrezaei M, Dehghankhalili M (2016): Effects of Platelet Rich Plasma on Healing Rate of Long Bone Non-union Fractures: A Randomized Double-Blind Placebo Controlled Clinical Trial. *Bull Emerg Trauma* 4, 134–140
- Goldhammer F, Hartig J: Interpretation von Testresultaten und Testeichung. In: Moosbrugger H, Kelava A (Hrsg.): *Testtheorie und Fragebogenkonstruktion*. 2., aktualisierte und überarbeitete Auflage; Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg 2012, 173–201
- Gonshor A (2002): Technique for producing platelet-rich plasma and platelet concentrate: background and process. *Int J Periodontics Restorative Dent* 22, 547–557
- Grossi EA, Culliford AT, Krieger KH, Kloth D, Press R, Baumann FG, Spencer FC (1985): A survey of 77 major infectious complications of median sternotomy: a review of 7,949 consecutive operative procedures. *Ann Thorac Surg* 40, 214–223
- Gummert JF, Barten MJ, Hans C, Kluge M, Doll N, Walther T, Hentschel B, Schmitt DV, Mohr FW, Diegeler A (2002): Mediastinitis and cardiac surgery--an updated risk factor analysis in 10,373 consecutive adult patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 50, 87–91

- Gunay S, Candan H, Yılmaz R, Eser I, Aydoğmus U (2016): The Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Rib Fractures. *Thorac Cardiovasc Surg* (Epub ahead of print); URL: <http://doi.org/10.1055/s-0036-1582261> [Zugriff am 05.08.2017]
- Gunaydin S, McCusker K, Sari T, Onur M, Gurpinar A, Sevim H, Atasoy P, Yorgancioglu C, Zorlutuna Y (2008): Clinical impact and biomaterial evaluation of autologous platelet gel in cardiac surgery. *Perfusion* 23, 179–186
- Han J, Meng HX, Tang JM, Li SL, Tang Y, Chen ZB (2007): The effect of different platelet-rich plasma concentrations on proliferation and differentiation of human periodontal ligament cells in vitro. *Cell Prolif* 40, 241–252
- Harrison P, Cramer EM (1993): Platelet alpha-granules. *Blood Rev* 7, 52–62
- Hartman AR, Galanakis DK, Honig MP, Seifert FC, Anagnostopoulos CE (1992): Autologous whole plasma fibrin gel. Intraoperative procurement. *Arch Surg* 127, 357–359
- Hartmann EK, Heintel T, Morrison RH, Weckbach A (2010): Influence of platelet-rich plasma on the anterior fusion in spinal injuries: a qualitative and quantitative analysis using computer tomography. *Arch Orthop Trauma Surg* 130, 909–914
- Haynesworth SE, Kadiyala S, Liang L, Bruder SP: Mitogenic stimulation of human mesenchymal stem cells by platelet releasate suggest a mechanism for enhancement of bone repair by platelet concentrate. 48<sup>th</sup> Annual Meeting of the Orthopedic Research Society, Dallas TX, 10. bis 13. Februar 2002; URL: <http://www.ors.org/Transactions/48/0462.pdf> [Zugriff am 05.08.2017]
- Heilmann C, Stahl R, Schneider C, Sukhodolya T, Siepe M, Olschewski M, Beyersdorf F (2013): Wound complications after median sternotomy: a single-centre study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 16, 643–648
- Hom DB, Linzie BM, Huang TC (2007): The healing effects of autologous platelet gel on acute human skin wounds. *Arch Facial Plast Surg* 9, 174–183
- Hood AG, Hill AG, Reeder GD (1993): Perioperative Autologous Sequestration III. A New Physiologic Glue with Wound Healing Properties. *Proc Am Acad Cardiovasc Perfusion* 14, 126–129

- Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG (1992): CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 13, 606–608
- Howard TC, Kelley RR (1969): The effect of bone wax on the healing of experimental rat tibial lesions. *Clin Orthop Relat Res* 63, 226–232
- Hussey LC, Leeper B, Hynan LS (1998): Development of the Sternal Wound Infection Prediction Scale. *Heart Lung* 27, 326–336
- Jiménez-Martínez M, Argüero-Sánchez R, Pérez-Alvarez JJ, Mina-Castañeda P (1970): Anterior mediastinitis as a complication of median sternotomy incisions: diagnostic and surgical considerations. *Surgery* 67, 929–934
- Kaux J, Le Goff C, Renouf J, Peters P, Lutteri L, Gothot A, Crielaard JM (2011): Comparison of the platelet concentrations obtained in platelet-rich plasma (PRP) between the GPS™ II and GPS™ III systems. *Pathol Biol (Paris)* 59, 275–277
- Karnofsky DA, Burchenal JH: The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod CM (Hrsg.): *Evaluation of chemotherapeutic agents*. Columbia University Press, New York 1949, 191-205
- Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH (1948): The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1, 634–656
- Kazakos K, Lyras DN, Verettas D, Tilkeridis K, Tryfonidis M (2009): The use of autologous PRP gel as an aid in the management of acute trauma wounds. *Injury* 40, 801–805
- Kehrel BE (2003): Blutplättchen: Biochemie und Physiologie. *Hamostaseologie* 23, 149–158
- Khairy NM, Shendy EE, Askar NA, El-Rouby DH (2013): Effect of platelet rich plasma on bone regeneration in maxillary sinus augmentation (randomized clinical trial). *Int J Oral Maxillofac Surg* 42, 249–255
- Khalafi RS, Bradford DW, Wilson MG (2008): Topical application of autologous blood products during surgical closure following a coronary artery bypass graft. *Eur J Cardiothorac Surg* 34, 360–364

- Kirmani BH, Mazhar K, Saleh HZ, Ward AN, Shaw M, Fabri BM, Mark Pullan D (2013): External validity of the Society of Thoracic Surgeons risk stratification tool for deep sternal wound infection after cardiac surgery in a UK population. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 17, 479–484
- Kirmani BH, Jones SG, Datta S, Mclaughlin EK, Hoschtitzky AJ (2016): A meta-analysis of platelet gel for prevention of sternal wound infections following cardiac surgery. *Blood Transfus* 15, 57-65
- Kjaergard HK, Weis-Fogh US, Sørensen H, Thiis J, Rygg I (1992): Autologous fibrin glue--preparation and clinical use in thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 6, 52-54
- Knighton DR, Hunt TK, Thakral KK, Goodson WH 3rd (1982): Role of platelets and fibrin in the healing sequence: an in vivo study of angiogenesis and collagen synthesis. *Ann Surg* 196, 379–388
- Knighton DR, Ciresi KF, Fiegel VD, Austin LL, Butler EL (1986): Classification and treatment of chronic nonhealing wounds. Successful treatment with autologous platelet-derived wound healing factors (PDWHF). *Ann Surg* 204, 322–330
- Kobayashi Y, Saita Y, Nishio H, Ikeda H, Takazawa Y, Nagao M, Takaku T, Komatsu N, Kaneko K (2016): Leukocyte concentration and composition in platelet-rich plasma (PRP) influences the growth factor and protease concentrations. *J Orthop Sci* 21, 683–689
- Kohli M, Yuan L, Escobar M, David T, Gillis G, Comm B, Garcia M, Conly J (2003): A risk index for sternal surgical wound infection after cardiovascular surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol* 24, 17–25
- Kon E, Buda R, Filardo G, Di Martino A, Timoncini A, Cenacchi A, Fornasari PM, Giannini S, Marcacci M (2010): Platelet-rich plasma: intra-articular knee injections produced favorable results on degenerative cartilage lesions. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 18, 472–479
- Kopterides P, Siempos II, Tsangaris I, Tsantes A, Armaganidis A (2010): Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 38, 2229–2241
- Kumar V, Chapman JR (2007): Whole blood thrombin: development of a process for intra-operative production of human thrombin. *J Extra Corpor Technol* 39, 18–23

- Kumar V, Chapman JR (2008): Autologous thrombin: intraoperative production from whole blood. *J Extra Corpor Technol* 40, 94–98
- Kumar P, Zehr KJ, Chang A, Cameron DE, Baumgartner WA (1995): Quality of life in octogenarians after open heart surgery. *Chest* 108, 919–926
- Kumar V, Madsen T, Zhu H, Semple E (2005): Stability of human thrombin produced from 11 ml of plasma using the thrombin processing device. *J Extra Corpor Technol* 37, 390–395
- Landi A, Tarantino R, Marotta N, Ruggeri AG, Domenicucci M, Giudice L, Martini S, Rastelli M, Ferrazza G, De Luca N (2011): The use of platelet gel in postero-lateral fusion: preliminary results in a series of 14 cases. *Eur Spine J* 20 (Suppl 1), S61-S67
- Lawrence WT, Diegelmann RF (1994): Growth factors in wound healing. *Clin Dermatol* 12, 157–169
- Lepelletier D, Perron S, Bizouarn P, Caillon J, Drugeon H, Michaud J, Duveau D (2005): Surgical-site infection after cardiac surgery: incidence, microbiology, and risk factors. *Infect Control Hosp Epidemiol* 26, 466–472
- Litmathe J, Philipp C, Kurt M, Boeken U, Gams E, Feindt P (2009): The use of autologous platelet gel (APG) for high-risk patients in cardiac surgery -- is it beneficial? *Perfusion* 24, 381–387
- Losanoff JE, Richman BW, Jones JW (2002): Disruption and infection of median sternotomy: a comprehensive review. *Eur J Cardiothorac Surg* 21, 831–839
- Lüllmann-Rauch R: Histologie: Verstehen, Lernen, Nachschlagen; 10 Tabellen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York 2003
- Majerus PW (1983): Arachidonate metabolism in vascular disorders. *J Clin Invest* 72, 1521–1525
- Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR (1999): Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 20, 250–278
- Marx RE (2001): Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent* 10, 225–228

- Marx RE (2004): Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg* 62, 489–496
- Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR (1998): Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 85, 638–646
- Matros E, Aranki SF, Bayer LR, McGurk S, Neuwalder J, Orgill DP (2010): Reduction in incidence of deep sternal wound infections: random or real? *J Thorac Cardiovasc Surg* 139, 680–685
- McKenzie ME, Malinin AI, Bell CR, Dzhnanashvili A, Horowitz ED, Oshrine BR, Atar D, Serebruany VL (2003): Aspirin inhibits surface glycoprotein IIb/IIIa, P-selectin, CD63, and CD107a receptor expression on human platelets. *Blood Coagul Fibrinolysis* 14, 249–253
- Mehta S, Watson JT (2008): Platelet rich concentrate: basic science and current clinical applications. *J Orthop Trauma* 22, 432–438
- Messori MR, Nagata MJ, Fucini SE, Pola NM, Campos N, de Oliveira GC, Bosco AF, Garcia VG, Furlaneto FA (2014): Effect of platelet-rich plasma on the healing of mandibular defects treated with fresh frozen bone allograft: a radiographic study in dogs. *J Oral Implantol* 40, 533–541
- Mishra A, Pavelko T (2006): Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma. *Am J Sports Med* 34, 1774–1778
- Moraes VY, Lenza M, Tamaoki MJ, Faloppa F, Belloti JC (2014): Platelet-rich therapies for musculoskeletal soft tissue injuries. *Cochrane Database Syst Rev* 4, CD010071; URL: <http://doi.org/10.1002/14651858.CD010071.pub3> [Zugriff am 05.08.2017]
- Mutschler W (2012): Physiologie und Pathophysiologie der Heilung von Defektwunden. *Unfallchirurg* 115, 767–773
- Nanney LB (1990): Epidermal and dermal effects of epidermal growth factor during wound repair. *J Invest Dermatol* 94, 624–629
- National Nosocomial Infections Surveillance System (2004): National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 32, 470–485

- Oberhofer D, Juras J, Pavičić AM, Rančić Žurić I, Rumenjak V (2012): Comparison of C-reactive protein and procalcitonin as predictors of postoperative infectious complications after elective colorectal surgery. *Croat Med J* 53, 612–619
- O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, Normand SL, DeLong ER, Shewan CM, Dokholyan RS (2009): The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg* 88 (Suppl 1), S23-42
- Okamura T, Koh E, Yokoyama S (2001): [Effect of autologous platelet-rich plasma (PRP) in cardiac surgery]. *Kyobu Geka* 54, 397–400
- Okonta KE, Anbarasu M, Agarwal V, Jamesraj J, Kurian VM, Rajan S (2011): Sternal wound infection following open heart surgery: appraisal of incidence, risk factors, changing bacteriologic pattern and treatment outcome. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg* 27, 28–32
- Oz MC, Jeevanandam V, Smith CR, Williams MR, Kaynar AM, Frank RA, Mosca R, Reiss RF, Rose EA (1992): Autologous fibrin glue from intraoperatively collected platelet-rich plasma. *Ann Thorac Surg* 53, 530–531
- Patel AN, Selzman CH, Kumpati GS, McKellar SH, Bull DA (2016): Evaluation of autologous platelet rich plasma for cardiac surgery: outcome analysis of 2000 patients. *J Cardiothorac Surg* 11, 62; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4828785/> [Zugriff am 05.08.2017]
- Patrono C (1989): Aspirin and human platelets: from clinical trials to acetylation of cyclooxygenase and back. *Trends Pharmacol Sci* 10, 453–458
- Paul M, Raz A, Leibovici L, Madar H, Holinger R, Rubinovitch B (2007): Sternal wound infection after coronary artery bypass graft surgery: validation of existing risk scores. *J Thorac Cardiovasc Surg* 133, 397–403
- Peerbooms JC, de Wolf GS, Colaris JW, Bruijn DJ, Verhaar JA (2009): No positive effect of autologous platelet gel after total knee arthroplasty. *Acta Orthop* 80, 557–562
- Pelletier MH, Malhotra A, Brighton T, Walsh WR, Lindeman R (2013): Platelet function and constituents of platelet rich plasma. *Int J Sports Med* 34, 74–80
- Philipp C: Evaluierung eines autologen Thrombozytengels zur prophylaktischen Behandlung von Wundheilungsstörungen bei Hochrisikopatienten in der Herzchirurgie. Med. Diss. Düsseldorf 2008

- Piccoli M, Cerquetani E, Pastena G, Posteraro A, Amici E, Romeo MD, La Carrubba S, Salustri A (2008): 'Lone' increase in C-reactive protein after cardiac surgery: prevalence, clinical characteristics, in-hospital course, and prognostic value. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 15, 482–487
- Pietrzak WS, Eppley BL (2005): Platelet rich plasma: biology and new technology. *J Craniofac Surg* 16, 1043–1054
- Pietrzak WS, An YH, Kang QK, Demos HA, Ehrens KH (2007): Platelet-rich and platelet-poor plasma: development of an animal model to evaluate hemostatic efficacy. *J Craniofac Surg* 18, 559–567
- Pittler M, Blümle A, Meerpohl J, Antes G (2011): CONSORT 2010: Aktualisierte Leitlinie für Berichte randomisierter Studien im Parallelgruppen-Design. *Dtsch med Wochenschr* 136, e20–e23
- Pujol N, Salle De Chou E, Boisrenoult P, Beaufils P (2015): Platelet-rich plasma for open meniscal repair in young patients: any benefit? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 23, 51-58
- Raghoobar GM, Schortinghuis J, Liem RS, Ruben JL, van der Wal JE, Vissink A (2005): Does platelet-rich plasma promote remodeling of autologous bone grafts used for augmentation of the maxillary sinus floor? *Clin Oral Implants Res* 16, 349–356
- Rauzi F, Kirkby NS, Edin ML, Whiteford J, Zeldin DC, Mitchell JA, Warner TD (2016): Aspirin inhibits the production of proangiogenic 15(S)-HETE by platelet cyclooxygenase-1. *FASEB J* 30, 4256-4266
- Rayegani SM, Raeissadat SA, Taheri MS, Babaei M, Bahrami MH, Eliaspour D, Ghorbani E (2014): Does intra articular platelet rich plasma injection improve function, pain and quality of life in patients with osteoarthritis of the knee? A randomized clinical trial. *Orthop Rev (PAVIA)* 6, 5405; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4195987/> [Zugriff am 05.08.2017]
- Ridderstolpe L, Gill H, Granfeldt H, Ahlfeldt H, Rutberg H (2001): Superficial and deep sternal wound complications: incidence, risk factors and mortality. *Eur J Cardiothorac Surg* 20, 1168-1175

- Ringelman PR, Vander Kolk CA, Cameron D, Baumgartner WA, Manson PN (1994): Long-term results of flap reconstruction in median sternotomy wound infections. *Plast Reconstr Surg* 93, 1208-14; discussion 1215-6
- Risnes I, Abdelnoor M, Almdahl SM, Svennevig JL (2010): Mediastinitis after coronary artery bypass grafting risk factors and long-term survival. *Ann Thorac Surg* 89, 1502–1509
- Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F (1999): Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 15, 816-22; discussion 822-3
- Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA (2003): The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J* 24, 881–882
- Roth GJ, Majerus PW (1975): The mechanism of the effect of aspirin on human platelets. I. Acetylation of a particulate fraction protein. *J Clin Invest* 56, 624–632
- Rousou JA (2013): Use of fibrin sealants in cardiovascular surgery: a systematic review. *J Card Surg* 28, 238–247
- Ruggeri ZM (1993): Mechanisms of shear-induced platelet adhesion and aggregation. *Thromb Haemost* 70, 119–123
- Russo PL, Spelman DW (2002): A new surgical-site infection risk index using risk factors identified by multivariate analysis for patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol* 23, 372–376
- Salehi Omran A, Karimi A, Ahmadi SH, Davoodi S, Marzban M, Movahedi N, Abbasi K, Boroumand MA, Davoodi S, Moshtaghi N (2007): Superficial and deep sternal wound infection after more than 9000 coronary artery bypass graft (CABG): incidence, risk factors and mortality. *BMC Infect Dis* 7, 112; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2075514/> [Zugriff am 05.08.2017]
- Sampson S, Gerhardt M, Mandelbaum B (2008): Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: a review. *Curr Rev Musculoskelet Med* 1, 165–174
- Sánchez M, Anitua E, Azofra J, Andía I, Padilla S, Mujika I (2007): Comparison of surgically repaired Achilles tendon tears using platelet-rich fibrin matrices. *Am J Sports Med* 35, 245–251

- Saratzis N, Saratzis A, Melas N, Kiskinis D (2008): Non-activated autologous platelet-rich plasma for the prevention of inguinal wound-related complications after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *J Extra Corpor Technol* 40, 52–56
- Satta J, Lahtinen J, Räisänen L, Salmela E, Juvonen T (1998): Options for the management of poststernotomy mediastinitis. *Scand Cardiovasc J* 32, 29–32
- Schaaf H, Streckbein P, Lendeckel S, Heidinger KS, Rehmann P, Boedeker RH, Howaldt HP (2008): Sinus lift augmentation using autogenous bone grafts and platelet-rich plasma: radiographic results. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 106, 673–678
- Semple E, Madsen T, Semple JW (2005): Quality of thrombin produced from the patient's own plasma using the TPD, a new Thrombin-processing Device. *J Extra Corpor Technol* 37, 196–200
- Semple E, Speck ER, Aslam R, Kim M, Kumar V, Semple JW (2008): Evaluation of platelet gel characteristics using thrombin produced by the thrombin processing device: a comparative study. *J Oral Maxillofac Surg* 66, 632–638
- Serraino GF, Dominijanni A, Jiritano F, Rossi M, Cuda A, Caroleo S, Brescia A, Renzulli A (2015): Platelet-rich plasma inside the sternotomy wound reduces the incidence of sternal wound infections. *Int Wound J* 12, 260–264
- Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, Normand ST, DeLong ER, Shewan CM, Dokholyan RS (2009a): The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 1--coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg* 88 (Suppl 1), S2-22
- Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, Normand ST, DeLong ER, Shewan CM, Dokholyan RS (2009b): The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 3--valve plus coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg* 88 (Suppl 1), S43-62
- Singh K, Anderson E, Harper JG (2011): Overview and management of sternal wound infection. *Semin Plast Surg* 25, 25–33
- Smith CW, Binford RS, Holt DW, Webb DP (2007): Quality assessment of platelet rich plasma during anti-platelet therapy. *Perfusion* 22, 41–50
- Soppa G, Woodford C, Yates M, Shetty R, Moore M, Valencia O, Fletcher N, Jahangiri M (2013): Functional status and survival after prolonged intensive care unit stay following cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 16, 750–754

Spartalis E, Tomos P, Moris D, Athanasiou A, Markakis C, Spartalis MD, Troupis T, Dimitroulis D, Perrea D (2015): Role of platelet-rich plasma in ischemic heart disease: An update on the latest evidence. *World J Cardiol* 7, 665–670

Spyridakis M, Christodoulidis G, Chatzitheofilou C, Symeonidis D, Tepetes K (2009): The role of the platelet-rich plasma in accelerating the wound-healing process and recovery in patients being operated for pilonidal sinus disease: preliminary results. *World J Surg* 33, 1764–1769

Steingrimsson S, Gottfredsson M, Kristinsson KG, Gudbjartsson T (2008): Deep sternal wound infections following open heart surgery in Iceland: a population-based study. *Scand Cardiovasc J* 42, 208–213

Tang GH, Maganti M, Weisel RD, Borger MA (2004): Prevention and management of deep sternal wound infection. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 16, 62–69

Tashnizi MA, Alamdari DH, Khayami ME, Rahimi HR, Moeinipour A, Amouzesi A, Seifalian AM (2013): Treatment of non-healing sternum wound after open-heart surgery with allogenic platelet-rich plasma and fibrin glue-preliminary outcomes. *Indian J Plast Surg* 46, 538–542

Taylor ML, Ilton MK, Misso NL, Watkins DN, Hung J, Thompson PJ (1998): The effect of aspirin on thrombin stimulated platelet adhesion receptor expression and the role of neutrophils. *Br J Clin Pharmacol* 46, 139–145

Thompson DF, Letassy NA, Thompson GD (1988): Fibrin glue: a review of its preparation, efficacy, and adverse effects as a topical hemostat. *Drug Intell Clin Pharm* 22, 946–952

Trowbridge CC, Stammers AH, Woods E, Yen BR, Klayman M, Gilbert C (2005): Use of platelet gel and its effects on infection in cardiac surgery. *J Extra Corpor Technol* 37, 381–386

Ulicny KS, Hiratzka LF, Williams RB, Grunkemeier GL, Flege JB, Wright CB, Callard GM, Mitts DL, Dunn EJ (1990): Sternotomy infection: poor prediction by acute phase response and delayed hypersensitivity. *Ann Thorac Surg* 50, 949–958

Vang SN, Brady CP, Christensen KA, Allen KR, Anderson JE, Isler JR, Holt DW, Smith LM (2007): Autologous platelet gel in coronary artery bypass grafting: effects on surgical wound healing. *J Extra Corpor Technol* 39, 31–38

- Vestergaard RF, Jensen H, Vind-Kezunovic S, Jakobsen T, Søballe K, Hasenkam JM (2010): Bone healing after median sternotomy: a comparison of two hemostatic devices. *J Cardiothorac Surg* 5, 117; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3001423/> [Zugriff am 05.08.2017]
- Vestergaard RF, Nielsen PH, Terp KA, Søballe K, Andersen G, Hasenkam JM (2014): Effect of hemostatic material on sternal healing after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 97, 153–160
- Vogrin M, Ruprecht M, Dinevski D, Hašpl M, Kuhta M, Jevsek M, Knežević M, Rožman P (2010): Effects of a platelet gel on early graft revascularization after anterior cruciate ligament reconstruction: a prospective, randomized, double-blind, clinical trial. *Eur Surg Res* 45, 77–85
- Werner S, Grose R (2003): Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev* 83, 835–870
- Woods CW, McClain MT, Chen M, Zaas AK, Nicholson BP, Varkey J, Veldman T, Kingsmore SF, Huang Y, Lambkin-Williams R (2013): A host transcriptional signature for presymptomatic detection of infection in humans exposed to influenza H1N1 or H3N2. *PLoS One* 8, e52198; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3541408/> [Zugriff am 05.08.2017]
- Yang LC, Hu SW, Yan M, Yang JJ, Tsou SH, Lin YY (2015): Antimicrobial activity of platelet-rich plasma and other plasma preparations against periodontal pathogens. *J Periodontol* 86, 310-318
- Yoo J, Roth K, Hughes B, Fung K, Franklin J, Lampe H, Pietrzak WS (2008): Evaluation of postoperative drainage with application of platelet-rich and platelet-poor plasma following hemithyroidectomy: a randomized controlled clinical trial. *Head Neck* 30, 1552–1558
- Yoshida H, Hirozane K, Kamiya A (2000): Adhesive strength of autologous fibrin glue. *Biol Pharm Bull* 23, 313–317
- Zehnder JL, Leung LL (1990): Development of antibodies to thrombin and factor V with recurrent bleeding in a patient exposed to topical bovine thrombin. *Blood* 76, 2011–2016

---

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Dipl. - Phys. F.A. Schöndube für die Überlassung des Themas und Prof. Dr. med. B. Danner für die Betreuung der Fertigstellung der Arbeit.

In der praktischen Durchführung der Arbeit danke ich Frau Dr. med. Maike Corinna Bury für die langjährige und kreative Zusammenarbeit, unermüdliche Geduld und die zahlreichen geistreichen Diskussionen in der Arbeitsgruppe.

Der Abteilung für Medizinische Statistik namentlich Herrn PD Dr. rer. nat. Jung und Herrn Dr. rer. nat. Helms danke ich für die freundliche und hilfreiche Beratung bei der statistischen Auswertung des Datenmaterials.